

ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2020.00035 vom 22. September 2021

ZH Sozialversicherungsgericht, 2021-09-22, DE

Quelle: https://mcp.opencaselow.ch/entscheid/zh_sozialversicherungsgericht_KV.2020.00035

FR: ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2020.00035 du 22 septembre 2021

IT: ZH_SOZIALVERSICHERUNGSGERICHT KV.2020.00035 del 22 settembre 2021

Erwägungen

E. 1

X.____, geboren 1988, ist bei der Visana AG obligatorisch krankpflegeversichert. Sie leidet an einer spinalen Muskelatrophie (SMA) Typ II mit Tetraplegie. Am 28. November 2017 und erneut am 26. Januar 2018 ersuchte Prof. Dr. med. Y.____, Leitender Arzt der Klinik für Neurologie des Z.____ (Z.____), die Visana um Übernahme der Kosten für die Therapie mit dem Arzneimittel Spinraza® (Wirkstoff Nusinersen; Urk. 8/12/1, Urk. 8/12/5), was die Visana mit Schreiben vom 20. Dezember 2017 (Urk. 8/12/3) und vom 16. Februar 2018 (Urk. 8/12/10) nach Rücksprache mit ihrem vertrauensärztlichen Dienst (Urk. 8/12/2, Urk. 8/12/9) ablehnte. Mit Schreiben vom 23. März 2018 brachte die Versicherte Einwände dagegen vor und verlangte eine anfechtbare Verfügung, sofern dem Gesuch um Kostenübernahme für die Behandlung mit Spinraza® weiterhin nicht entsprochen werde (Urk. 8/12/13). Die Visana holte daraufhin die Stellungnahme von Dr. med. A.____, Facharzt für Allgemeine Innere Medizin, vom 17. April 2018 ein (Urk. 8/12/19) und lehnte gestützt darauf die Übernahme der Kosten für die Behandlung mit dem Medikament Spinraza® mit Verfügung vom 29. Mai 2018 ab (Urk. 8/12/20 S. 4). Dagegen erhob die Versicherte mit Schreiben vom 29. Juni 2018 Einsprache (Urk. 8/12/21), mit welcher sie den Bericht von Prof. Dr. Y.____ vom 25. Juni 2018 (Urk. 8/12/22) zu den Akten gab. Dazu nahm der Vertrauensarzt Dr. A.____ am 22. August 2018 Stellung (Urk. 8/12/24). Mit Einspracheentscheid vom 28. August 2018 wies die Visana die Einsprache der Versicherten ab (Urk. 8/2).

Die dagegen am 28. September 2018 erhobene Beschwerde (Urk. 8/1) wies das Sozialversicherungsgericht des Kantons Zürich im Verfahren Nr. KV.2018.00090 mit Urteil vom 20. März 2020 ab (Urk. 2 S. 42). Mit Eingabe vom 20. März 2020 (Eingang am 23. März 2020) reichte die Versicherte die Studie T. Hagenacker et al. « Nusinersen in adults

with 5q spinal muscular

atrophy : a non-interventional, multicentre, observational

cohort

study » ein (Urk. 8/59-60). Am 1. April 2020 wurde der Versicherten mitgeteilt, dass diese Eingabe samt Beilage nicht mehr berücksichtigt werden könne, da das Urteil bereits gefällt worden sei (Urk. 8/62).

E. 1.1

Gemäss Art. 61 lit. i des Bundesgesetzes über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG) muss die Revision von Entscheidungen wegen Entdeckung

neuer Tatsachen oder Beweismittel oder wegen Einwirkung durch Verbrechen oder Vergehen gewährt sein. Im Übrigen ist die Ausgestaltung des Revisionsverfahrens dem kantonalen Recht überlassen (vgl. Kieser, ATSG-Kommentar, 4. Auflage, Zürich 2020, Art. 61

Rz 250).

Nach § 29 lit. a des Gesetzes über das Sozialversicherungsgericht (GSVGer) kann gegen rechtskräftige Entscheide des Gerichts von den am Verfahren Beteiligten Revision verlangt werden, wenn sie neue erhebliche Tatsachen erfahren oder Beweismittel auffinden, die sie im früheren Verfahren nicht beibringen konnten.

Das Revisionsgesuch ist innert 90 Tagen von der Entdeckung des Revisionsgrundes an gerechnet beim Gericht schriftlich einzureichen (§ 30 Abs. 1 GSVGer). Das Revisionsgesuch muss die Revisionsgründe angeben sowie die für den Fall einer neuen Anordnung in der Sache gestellten Anträge enthalten, und es ist nachzuweisen, dass die Frist gemäss § 30 eingehalten wurde (§ 31 Abs. 1 GSVGer). Beweismittel sollen beigelegt oder, soweit dies nicht möglich ist, genau bezeichnet werden (§ 31 Abs. 2

GSVGer). Das Revisionsverfahren richtet sich im Übrigen sinngemäss nach der Zivilprozessordnung (§ 3

E. 1.2.1

Der Begriff «neue Tatsachen oder Beweismittel» gemäss

Art.

61 lit. i ATSG und § 29 lit. a GSVGer

ist gleich auszuulegen wie bei der (prozessualen) Revision formell rechtskräftiger Verfügungen und Einspracheentscheide nach Art. 53 Abs. 1 ATSG und wie bei der Revision eines Bundesgerichtsurteils nach Art. 123 Abs. 2 lit. a des Bundesgesetzes über das Bundesgericht (BGG; Urteile des Bundesgerichts 8C_714/2016 vom 16. Dezember 2016 E. 2 und 9C_110/2015 vom 16. April 2015, BGE 143 V 105 E. 2.3; Kieser, a.a.O., Art. 61 Rz 251).

E. 1.2.2

Neu sind Tatsachen, die sich bis zum Zeitpunkt, da im Hauptverfahren noch tatsächliche Vorbringen prozessual zulässig waren, verwirklicht haben, jedoch dem Revisionsgesuchsteller trotz hinreichender Sorgfalt nicht bekannt waren; es handelt sich somit um unechte Noven. Die Geltendmachung echter Noven, also von Tatsachen, die sich erst nach Ausfällung des Urteils, das revidiert werden soll, zugetragen haben, ist ausgeschlossen. Die neuen Tatsachen müssen ferner erheblich sein, das heisst sie müssen geeignet sein, die tatbestandliche Grundlage des zur Revision beantragten Entscheids zu verändern und bei zutreffender rechtlicher Würdigung zu einer anderen Entscheidung zu führen.

Neue Beweismittel haben entweder dem Beweis der die Revision begründenden neuen erheblichen Tatsachen oder dem Beweis von Tatsachen zu dienen, die zwar im früheren Verfahren bekannt gewesen, aber zum Nachteil des Gesuchstellers unbewiesen geblieben sind. Erheblich ist ein Beweismittel, wenn anzunehmen ist, es hätte zu einem anderen Urteil geführt, falls das Gericht respektive die Verwaltung im Hauptverfahren davon Kenntnis gehabt hätte. Ausschlaggebend ist, dass das Beweismittel nicht bloss der

Sachverhaltenswürdigung, sondern der Sachverhaltsfeststellung dient. Es bedarf dazu neuer Elemente tatsächlicher Natur, welche die Entscheidungsgrundlagen als objektiv mangelhaft erscheinen lassen (zum Ganzen: Urteil des Bundesgerichts 8C_714/2016 vom 16. Dezember 2016 E. 2, BGE 143 V 105 E .

E. 1.2.3

E in Revisionsgrund ist nicht schon gegeben, wenn das Gericht bereits im Hauptverfahren bekannte Tatsachen möglicherweise unrichtig gewürdigt hat. Notwendig ist vielmehr, dass die unrichtige Würdigung erfolgte, weil für den Entscheid wesentliche Tatsachen nicht bekannt waren oder unbewiesen blieben. Das Beweismittel muss sich auf eine Tatsache beziehen, welche Grundlage des gegebenenfalls zu revidierenden Entscheides bildete. Die mit dem neuen Beweismittel darzulegende Revisionstatsache muss bei zutreffender rechtlicher Würdigung bereits aus sich selber heraus zu einer anderen Entscheidung führen. Ein neues Beweismittel, damit es einen Revisionsgrund bilden kann, muss den Fehler in der früheren Beweisgrundlage eindeutig oder mit überlegenen Gründen aufzeigen. Nur auf diesem Wege ist zu vermeiden, «dass immer wieder neue Beweismittel produziert werden, um eine Revision in Gang zu bringen», wie sich der Gesetzgeber bei den Beratungen zu Art. 53 Abs. 1 ATSG äusserte (BBl 1999 4523, 4614, zitiert in SVR 2010 UV Nr. 22 S. 90; Urteile des Bundesgerichts 8C_720/2009 vom 15. Februar 2010 E. 5.2 mit Verweis auf E. 5.1 und 8C_797/2011 vom 15. Februar 2012 E. 5.2, je mit Hinweisen).

E. 1.2.4

Die gesuchstellende Person hat unter Angabe der Beweismittel

den Revisionsgrund und dessen rechtzeitige Geltendmachung darzulegen. Erweist sich der Revisionsgrund als unzulässig oder fehlt es an den übrigen Zulässigkeitsgründen, ist auf das Gesuch nicht einzutreten . Erweisen sich die vorgebrachten Revisionsgründe als nicht rechtserheblich, stichhaltig, neu oder beweiskräftig, ist das Gesuch abzuweisen. Ergibt die materielle Prüfung, dass kein Revisionsgrund vorliegt, ist das Gesuch abzuweisen (vgl. Spross in: Zünd/Pfiffner Rauber , Kommentar zum Gesetz über das Sozialversicherungsgericht des Kantons Zürich, 2. Auflage, Zürich 2009, § 29 Rz 2).

Die gesuchstellende Person hat den Revisionsgrund allein gestützt auf die Parteivorbringen oder andere, sich aus den Akten ergebende Anhaltspunkte

mithin ohne weitführende Abklärungen - mit dem Beweisgrad der üblicherweise erwiegenden Wahrscheinlichkeit (BGE 126 V 353 E. 5b) nachzuweisen, da andernfalls das Revisionsgesuch abzuweisen ist

(zum Ganzen: Urteil des Bundesgerichts 8C_720/2009 vom 15. Februar 2010 E. 5.2 mit Verweis auf E. 5.1 und 8C_797/2011 vom 15. Februar 2012 E. 5.2 , je mit Hinweisen).

E. 2

GSVGer).

E. 2.1

Die Gesuchstellerin führt zur Begründung ihres Revisionsgesuches bezüglich des Urteils des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 (Urk. 2) aus, es liege ein Fall von § 29 lit . a GSVGer vor (Urk. 1 S. 3). Denn ihre Eingabe

vom 20. März 2020 (Urk. 8/59) habe sich mit der Urteilsfällung gekreuzt. Und zwar sei die dieser Eingabe als neues Beweismittel beigelegte Studie von T. Hagenacker et al. (« Nusinersen in adults

with 5q spinal muscular

atrophy : a non-interventional, multicentre , observational

cohort

study »; Urk. 3/5), mit welcher der Beweis für den hohen therapeutischen Nutzen des Medikamentes Spinraza® beziehungsweise des Wirkstoffes Nusinersen bei der Behandlung von erwachsenen SMA-Patienten vom Typ II im Allgemeinen und bei ihr, der Gesuchstellerin, im Speziellen habe erbracht werden sollen, dem Gericht erst nach Urteilsberatung, aber vor Versand des Urteils zugestellt worden. Da dieser Beweis mit der Studie T. Hagenacker et al. erbracht werden könne, sei auch das Kriterium der erheblichen Tatsache erfüllt. Denn der Hinweis auf die (Voraussetzung der) Erheblichkeit des neuen Beweismittels solle verhindern, dass die versicherte Person nicht mit jeder neuen Tatsache, egal welchen Inhalts, revisionsweise den Fall neu aufrollen könne. Auch die 90-tägige Frist von § 30 GSVGer sei eingehalten worden. Denn die Studie sei ihr vom Studienleiter einen Tag vor Versand der Eingabe ans Gericht, das heisse am 19. März 2020 zugestellt worden. Daher sei ihr Leistungsbegehren unter Einbezug der Erkenntnisse dieser Studie revisionsweise zu prüfen (Urk. 1 S. 3 f. und S. 7, Urk. 34 S. 3).

An den Nachweis der generellen Wirksamkeit könnten nicht dieselben strengen Voraussetzungen wie für die Zulassung in die Spezialitätenliste (SL) des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) gestellt werden. Vielmehr würden auch anderweitige veröffentlichte Erkenntnisse ausreichen, die wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen über die Wirksamkeit des in Frage stehenden Arznei mittels im neuen Anwendungsgebiet zulassen würden und auf Grund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlich hohen therapeutischen Nutzen bestehe (BGE 142 V 325 E. 2.3.2.2). Dies sei hier der Fall, und zwar werde der grosse therapeutische Nutzen durch die Studien von T. Hagenacker et al. und auch von L. Maggi et al. (« Nusinersen

safety and effects on motor

function in adult spinal muscular

atrophy type 2 and 3»; Urk. 35) sowie von S. McGraw et al. («A qualitative study

of

perceptions

of

meaningful

change in spinal muscular

atrophy »; Urk. 27/2) ausgewiesen (Urk. 1 S. 7 f., Urk. 34 S. 3 f.).

Die Studie T. Hagenacker et al. erfülle die Voraussetzungen von Art. 19 Abs. 1 lit. c der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV). Daher seien die Studie und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen auch im Sinne der

bundesgerichtlichen Rechtsprechung geeignet, den Nachweis für den hohen therapeutischen Nutzen im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV zu erbringen (Urk. 1 S. 9). Wie der Studie entnommen werden könne, werde die Wirksamkeit von Spinraza® beziehungsweise des Wirkstoffes Nusinersen bei der Behandlung von erwachsenen, sowohl gehfähigen als auch nicht gehfähigen SMA-II- und SMA-III-Patienten inklusive solchen mit Spondylodese mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der motorischen Funktionen in einer realen Kohorte belegt. Weiter sei aufgrund der durchgeführten Korrelationsanalyse erwiesen, dass zwischen dem Patientenalter und den festgestellten positiven Veränderungen im Score des HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale

Expanded) keine Abhängigkeit bestehe; mithin hätten die klinisch bedeutsamen Verbesserungen der motorischen Funktionen unabhängig vom Alter nachgewiesen werden können. Damit sei der wissenschaftliche Nachweis eines hohen therapeutischen Nutzens der medikamentösen Therapie mit Spinraza® (Nusinersen) in allgemeiner Weise erbracht (Urk. 1 S. 8 f.). Ein solcher sei auch individuell zu bejahen, da es sich bei ihr um eine 32-jährige, nicht mehr gehfähige und ambulant behandelte SMA-II-Patientin mit einer Spondylodese handle und weil die Studie die Wirksamkeit des Wirkstoffes Nusinersen bei Patienten bis zum 65. Altersjahr nachgewiesen habe sowie da dieses Ergebnis weder durch die eingeschränkte Gehfähigkeit, noch aufgrund der vorhandenen Spondylodese erheblich nachteilig beeinflusst werde. Zudem hätten nach den ersten drei von insgesamt sechs Spinraza®-Injektionen bei ihr, der Gesuchstellerin, klinische Fortschritte in der Verbesserung der Kraftgrade der beiden Hände und der Fingerfunktionen, der Knieflexion der linken unteren Extremität, der Reklination des Kopfes sowie der mimischen Muskulatur objektiviert werden können, wie dem (im Verfahren Nr. KV.2018.00090 eingereichten) Bericht der Klinik für Neurologie des Z.____ (Z.____) vom 24. Juli 2019 (Urk. 8/37) zu entnehmen sei. Für die Bejahung des hohen therapeutischen Nutzens genüge gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung, namentlich BGE 144 V 333 E. 11.1.3.2.1, wenn der Effekt des zu beurteilenden Heilmittels ausschliesslich in einer Aufrechterhaltung einer körperlichen Restfunktion und einer Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bestehe. Da die Studie T. Hagenacker et al. und die individuellen Untersuchungen an der Z.____-Klinik für Neurologie nicht nur die Aufrechterhaltung, sondern klinisch bedeutsame Verbesserungen der motorischen Funktionen nachgewiesen hätten, sei der hohe therapeutische Nutzen in allgemeiner Weise und im konkreten Fall zu bejahen. Damit sei die Feststellung im Urteil (KV.2018.00090 vom 20. März 2020), dass keine wissenschaftliche Evidenz für einen hohen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung mit Spinraza® bei Erwachsenen mit SMA vom Typ II existiere, falsch und das Urteil daher revisionsweise aufzuheben (Urk. 1 S. 10 f.).

Die Ausführungen der Gesuchsgegnerin und die Beurteilungen ihres Vertrauensarztes seien Prof. Dr. C.____, Leitender Oberarzt der Neurologischen Klinik des E.____, und Prof. Dr. D.____, Direktor der Neurologischen Klinik des E.____, zur gutachterlichen Stellungnahme (Urk. 17) vorgelegt worden. Diese werde zum integrierten Bestandteil der Replik erklärt. Wie dem Gutachten auf Seite 4 entnommen werden könne, seien weitere Daten zur Wirksamkeit von Spinraza® (Nusinersen) bei erwachsenen SMA-Patienten publiziert worden. Unter Verweis auf das Gutachten werde insbesondere die Behauptung der Gesuchsgegnerin bestritten, dass für die Teilnehmer der Studie von T. Hagenacker et al. mit SMA-Typ II keine Veränderung von > 3 Punkte auf der HFMSE-Skala habe gezeigt werden können und damit kein klinisch relevanter Nutzen habe nachgewiesen werden können. In

Übereinstimmung mit der Beurteilung von Prof. Dres . C.____ und D.____ sei der hohe therapeutische Nutzen von Spinraza ® zu bejahen (Urk. 16 S. 3 ff.).

Der grosse therapeutische Nutzen sei zusätzlich durch die Studie von L. Maggi et al. (Urk. 35) nachgewiesen. Die von L. Maggi et al. erhobenen Daten würden weitere Belege für die Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen bei erwachsenen Patienten mit SMA vom Typ II und III liefern. Bei Patienten mit extrem fortgeschrittener Erkrankung seien die Auswirkungen auf die motorische Restfunktion zwar weniger eindeutig ausgeprägt , was jedoch nichts am rechtsgenügenden Beweis der Wirksamkeit und des hohen Nutzens von Spinraza ® auch bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Erkrankung ändere. Obschon bei dieser Studie verhältnismässig wenige SMA-Typ-II-Patienten teilgenommen hätten, zeige sich, dass auch die Patienten mit schlechter motorischer Funktion vom Wirkstoff Nusinersen profitieren würden. Sie spiegle zudem die geringe Prävalenz dieser Erkrankung bei Erwachsenen ; es gebe schlicht zu wenig SMA-Typ-II-Patienten in ihrem Alter für grossangelegte Studien. Auch bestätige die Studie die bereits durch T. Hagenacker et al. gewonnene Erkenntnis, dass die Wirkung von Nusinersen bei Erwachsenen nicht eindeutig mit der Krankheitsdauer korreliere (Urk. 26 S. 3 f .). Der Auffassung des Vertrauensarztes Dr. B.____ (vgl. Urk. 39 S. 2 f.), dass die Verfasser der Studie L. Maggi et al. die Fakten sehr positiv umgedeutet und die Bedeutung der statistischen Relevanz heruntergespielt hätten, könne nicht gefolgt werden. Insbesondere werde bestritten, dass diese Studie statistisch nicht signifikant sein solle, zumal diese zum Schluss gekommen sei, dass ihre Daten weiteren Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen mit SMA II und SMA III erbringen würden (« Our

data

provide

further

evidence

of

nusinersen

safety and efficacy in adult SMA2 and SMA3 [...]«). Die Studie sei zudem im Journal of Neurology , Neurosurgery and Psychiatry (JNNP), publiziert worden, dessen Beiträge als zuverlässig gelten würden, da sie ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen würden. Die Bemerkung des Vertrauensarztes, dass der nachgewiesene Erfolg der fremdfinanzierten Therapie mit Spinraza ® bei ihr, der Gesuchstellerin, einen (glücklichen) Zufall darstelle (Urk. 39 S. 3), sei zynisch. Es sei ein Fakt, dass sie durch die Behandlung mit dem Wirkstoff Nusinersen massgeblich habe profitieren können (Urk. 41 S. 4).

Der grosse therapeutische Nutzen von Spinraza ® werde auch mit der Studie S. McGraw et al. (Urk. 27/2) belegt. Die Studie sei zudem zum Schluss gekommen, dass die Scores gemäss dem HFMSE und RULM (Revised Upper Limb Module) eben nicht sensitiv genug seien , um den grossen therapeutischen Nutzen bei Patienten mit fortgeschrittener SMA-Erkrankung zu dokumentieren. Der grosse therapeutische Nutzen müsse daher auch anhand von anderen Parametern bewiesen werden können. Dies gelte umso mehr, als es zu wenig SMA-Typ-II-Patienten in ihrem Alter gebe, welche noch keine hochgradigen funktionellen Einschränkungen aufweisen würden (Urk. 26 S. 4, Urk. 34 S. 4).

Entgegen der Ansicht der Gesuchsgegnerin sei es nicht korrekt, dass der grosse therapeutische Nutzen nur mittels einer Phase-III-Studie erbracht werden könne, was sich auch aus dem OLUtool

NonOnko ergebe. Zudem gebe es für die Durchführung einer Phase-III-Studie zu wenige Patienten mit dem SMA-Typ-II in ihrem Alter. Gerade deshalb sehe sie sich veranlasst, den Beweis des grossen therapeutischen Nutzens mittels anderer Studien wie derjenigen von T. Hagenacker et al. und von L. Maggi et al. zu erbringen. Dem OLUtool

NonOnko könne zudem entnommen werden, dass bei einem Therapieversuch ebenfalls zuerst geprüft werde, ob ein messbarer Effekt eingetroffen und somit ob ein individueller Nutzen gegeben sei. Wenn der Therapieerfolg erfolgreich sei, gelte dies gemäss OLUtool

NonOnko als Hinweis für den zu erwartenden grossen Nutzen im Einzelfall und die Weiterbehandlung sei dazumal als Pflichtleistung anzuerkennen. Da sie, die Gesuchstellerin, von der Behandlung mit Spinraza® habe profitieren können, sei ein grosser therapeutischer Nutzen auch im Lichte der Empfehlung des OLUtool

NonOnko gegeben (Urk. 34 S. 4 f.).

Im Zusammenhang mit der Frage, ob die Voraussetzungen von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV erfüllt seien, könne offen bleiben, ob sie, die Gesuchstellerin, aufgrund der (vom 1. Juli 2020 bis 31. Dezember 2022) befristeten Aufnahme von Spinraza® in die SL einen Anspruch auf Kostenübernahme habe. Jedenfalls würden bei ihr ausser der Dauerbeatmung und der Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie keine Limitationen bestehen (Urk. 16 S. 9). Wegen der Notwendigkeit der Dauerbeatmung sei das Medikament für sie nicht zugänglich (Urk. 26 S. 3).

Aufgrund der Ergebnisse der Studie T. Hagenacker et al. und insbesondere der Korrelationsanalyse betreffend Patientenalter und Veränderungen im HFMSE-Score sei sodann die Aussage im Urteil, dass keine Diskriminierung oder Verletzung des allgemeinen Rechtsgleichheitsgebotes, namentlich durch eine ungleiche Behandlung in der Rechtsanwendung, gegeben sei, nicht mehr haltbar. Da vom Wirkstoff Nusinersen unabhängig vom Alter ein hoher therapeutischer Nutzen im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV ausgehe, bestehe für eine altersbezogene Differenzierung kein Raum mehr. Es sei sehr wohl von ihrer Diskriminierung auszugehen. Eine solche im Sinne (einer Verletzung) von Art. 2, 3 und 8 der Europäischen Menschenrechtskonvention (EMRK) in Verbindung mit Art. 14 EMRK werde weiterhin geltend gemacht aufgrund der Differenzierung gegenüber den erwachsenen, mithin über 18 Jahren alten SMA-Patienten, welche Spinraza® über die Invalidenversicherung finanziert erhalten würden. Ausserdem bestehe eine Diskriminierung gegenüber von Krebspatienten, da im onkologischen Bereich ebenfalls zugelassene und nicht-gelistete Medikamente mit wesentlich geringerem klinischem Effekt weit mehr über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) finanziert würden als Spinraza®. Auch die laut Urteil nicht ausmachenden Grundrechtsverletzungen von Art. 3 und 8 EMRK (Verbot der Folter und zur Achtung des Privat- und Familienlebens) seien vor dem Hintergrund der neuesten Studienergebnisse nicht nachvollziehbar. Sie halte daran fest, dass die Verweigerung der Kostenübernahme einer Behandlung mit Spinraza® Art. 3 EMRK verletze, da es dem Topos der unmenschlichen Behandlung entspreche, einen Menschen dem Siechtum zu überlassen, was insbesondere dann gelte, wenn nachgewiesenermassen ein wirksames Medikament zur Behandlung des Leidens existiere und von anderen Krankenversicherern in anderen Fällen auch übernommen werde. Weiter

sehe der Schutzbereich von Art. 2 EMRK vor, menschliches Leben zu schützen. Das Verhalten der Gesuchsgegnerin verletzte auch die körperliche und psychische Integrität im Sinne von Art. 8 EMRK. Diese habe kraft Verfassung öffentlich-rechtliche Aufgaben zugewiesen erhalten. Ohne Behandlung drohe sie, die Gesuchstellerin, die Restmobilität des linken Zeigefingers und damit ihre Möglichkeit, mit der Aussenwelt zu kommunizieren, zu verlieren. Dann wäre sie in ihrem eigenen Körper gefangen. Auch drohe ohne Behandlung der Tod. Es stelle eine unmenschliche Behandlung dar, sie diesem Schicksal trotz des nachgewiesenen grossen therapeutischen Nutzens einer Behandlung mit Spinraza® und der bei ihr eingetretenen wesentlichen Besserung der motorischen Funktionen nach drei Lumbalpunktionen zu überlassen. Aus den positiven Schutzpflichten von Art. 2, 3 und 8 EMRK wie auch akzessorisch aus Art. 14 EMRK folge, dass sie einen grundrechtlichen Anspruch auf die Übernahme der Kosten für die Behandlung mit Spinraza® habe (Urk. 1 S. 12 ff., Urk. 26 S. 4 f.).

Die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Behandlung respektive die Verhältnismässigkeit von Kosten-Nutzen im Sinne von Art. 71d Abs. 2 der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) sei aus Gründen der Rechtsgleichheit (Art. 8 Abs. 1 der Bundesverfassung, BV) anhand verallgemeinerungsfähiger Kriterien vorzunehmen und es sei für die Erbringung staatlicher Leistungen die Frage nach der Verteilungsgerechtigkeit beachtlich. Betreffend SMA-Patienten bedeute dies nichts Anderes, als dass diese im Bereich der OKP gleich zu behandeln seien, wie Patienten, die Spinraza® von der Invalidenversicherung gemäss dem IV Rundschreiben Nr. 373 zum Publikumspreis von Fr. 92'778.50 finanziert erhalten würden, zumal das Kriterium der Wirtschaftlichkeit auch im Bereich der Invalidenversicherung Gültigkeit habe (Urk. 1 S. 14 f.).

E. 2.2

; Herzog, a.a.O., Art. 328 Rz 43 und Art. 329 Rz 13 a.E.). 8. 8. 1

Die Gesuchstellerin hat sodann die Studie M.C. Walter et al., « Safety and Treatment Effects

of

Nusinersen in Longs tanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective

Observationale Study» (Urk. 27/1) eingereicht. Da die Gesuchstellerin diese lediglich irrtümlich - anstelle der Studie L. Maggi et al. - zu den Akten gegeben hat (vgl. Urk. 34 S. 4) und diese Studie ausserdem bereits im Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 berücksichtigt wurde (vgl. E. 5.2.4, Urk. 2 S. 35 f.), erübrigen sich weitere Ausführungen dazu.

Ferner sind auch Erwägungen zu den Vorbringen der Parteien (Urk. 11 S. 4, Urk. 16 S. 4 f.) respektive von Prof. Dres. C.____ und D.____ im neurologischen Sachverständigengutachten vom 13. Oktober 2020 (Urk. 17 S. 4 f.) sowie von Dr. B.____ in den vertrauensärztlichen Stellungnahmen (Urk. 22 S. 3 f.) zur sogenannten CHERISH-Studie (E. Mercuri et al., Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular

Atrophy ; Urk. 8/12/17) obsolet. Denn auch diese Studie war bereits im Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 ausführlich besprochen worden (vgl. E. 4.2 ff., Urk. 2 S. 17 ff.) und fällt als Revisionsgrund jedenfalls ausser Betracht. 8.2

Sodann ist für das vorliegende Revisionsverfahren nicht beachtlich, dass zwischenzeitlich am 1. Juli 2020 eine vom 1. Juli 2020 bis 31. Dezember 2022 befristete Aufnahme von Spinraza ® in die Spezialitätenliste erfolgte (vgl. www.spezialitätenliste.ch), und zwar mit diversen Limitationen, von denen namentlich der Ausschluss von Patienten, die eine Dauerbeatmung (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt) oder die Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie haben, die Gesuchstellerin betrifft, da bei ihr - unstrittig (Urk. 16 S. 9, Urk. 26 S. 3) - eine solche Dauerbeatmung und eine Tracheostomie (Dauerbeatmung nach Tracheotomie) vorliegen (Urk. 8/12/1, Urk. 8/37). Denn diese Änderung der Ausgangslage trat erst nach dem Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 ein und kommt als Revisionsgrund jedenfalls nicht in Frage. 8.4

8.4.1

Abschliessend ist nach dem Gesagten festzuhalten, dass die vorgelegten Studien, und insbesondere die Studie T. Hagenacker et al. (Urk. 3/5), die tatsächliche Grundlage des zur Revision beantragten Entscheides (Urk. 2) nicht zu verändern und darüber hinaus bei zutreffender rechtlicher Würdigung zu keinem anderen Entscheid zu führen vermöchten, es handelt sich mithin um keine neuen erheblichen Beweismittel

Weiterungen zu den Vorbringen der Gesuchstellerin zur Frage der Wirtschaftlichkeit der Behandlung mit Spinraza ®/ Nusinersen (Urk. 1 S. 14 f.) und zur Frage von Grundrechtsverletzungen (Urk. 1 S. 12 ff., Urk. 26 S. 4 f.) erübrigen sich bei diesem Ergebnis.

8.4.2

Da auch sonst nichts vorgetragen wurde, was als ein Revisionsgrund gemäss § 29 GSVGer gelten könnte, ist das Revisionsgesuch gegen das Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00020 vom 20. März 2020 (Urk. 2) abzuweisen. Das Gericht erkennt: 1.

Das Revisionsgesuch wird abgewiesen. 2.

Das Verfahren ist kostenlos. 3.

Zustellung gegen Empfangsschein an: - Rechtsanwalt Michael Grimmer - Visana AG - Bundesamt für Gesundheit 4.

Gegen diesen Entscheid kann innert 30 Tagen seit der Zustellung beim Bundesgericht Beschwerde eingereicht werden (Art. 82 ff. in Verbindung mit Art. 90 ff. des Bundesgesetzes über das Bundesgericht, BGG). Die Frist steht während folgender Zeiten still: vom siebten Tag vor Ostern bis und mit dem siebten Tag nach Ostern, vom 15. Juli bis und mit 15. August sowie vom 18. Dezember bis und mit dem 2. Januar (Art. 46 BGG).

Die Beschwerdeschrift ist dem Bundesgericht, Schweizerhofquai 6, 6004 Luzern, zuzustellen.

Die Beschwerdeschrift hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift des Beschwerdeführers oder seines Vertreters zu enthalten; der angefochtene Entscheid sowie die als Beweismittel angerufenen Urkunden sind beizulegen, soweit die Partei sie in Händen hat (Art. 42 BGG). Sozialversicherungsgericht des Kantons Zürich Die Vorsitzende Die Gerichtsschreiberin FehrHartmann

E. 2.3

Strittig und zu prüfen ist, ob der geltend gemachte Revisionsgrund von § 29 lit. a GSVGer (in Verbindung mit Art. 61 lit. i ATSG) gegeben und aufgrund dessen das Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich vom 20. März 2020 im Verfahren Nr. KV.2018.00090 (Urk. 2) zu revidieren ist, da der betreffende Revisionsgrund bei uneingeschränkter materieller Neubeurteilung zu einem anderen, für die Gesuchstellerin günstigeren Urteil führt.

Zunächst ist dabei zu klären, ob ein zulässiger Revisionsgrund im Sinne von § 29 GSVGer frist- und formgerecht im Sinne von § 30 f. GSVGer geltend gemacht wurde und daher auf das Revisionsgesuch einzutreten sei (E. 3 nachfolgend). Sofern dies zu bejahen ist, ist zu prüfen, ob in materieller Hinsicht ein erheblicher Revisionsgrund (rechtserheblich, stichhaltig, neu, beweiskräftig) gegeben ist (vgl. Spross in: Zünd/Pfiffner Rauber [Hrsg.], Gesetz über das Sozialversicherungsgericht des Kantons Zürich, 2. Auflage 2009, § 29 N 2). Nur sofern das Revisionsgesuch gutzuheissen ist, ist der frühere Entscheid gegebenenfalls aufzuheben und in der Sache neu zu entscheiden (vgl. Art. 332 f. der Zivilprozessordnung [ZPO] in Verbindung mit § 32 GSVGer).

E. 3

Punkten erreicht. Daher sei das Revisionsgesuch, welches sich allein auf die Kohortenstudie T. Hagenacker et al. abstützte, abzuweisen (Urk. 11 S. 4 f., Urk. 21 S. 4).

Zum Gutachten von Prof. Dres. C. ___ und D. ___ vom 13. Oktober 2020 (Urk. 17) werde auf die vertrauensärztliche Stellungnahme vom 10. Dezember 2020 (Urk. 22) verwiesen. Diese würden medizinisch klinische Veränderungen als grossen therapeutischen Nutzen bezeichnen. Dies gelte insbesondere für die für schwer betroffene SMA-Patienten wichtige Erhaltung der residualen motorischen Funktionen, die nicht über die publizierten Funktionsscores (z.B. HFMSE und RULM) abbildbar seien. Medizinisch klinische Veränderungen dieser Art könnten aber in der versicherungsmedizinischen Bewertung nicht einem hohen therapeutischen Nutzen im Sinne des Gesetzes und der Rechtsprechung gleichgesetzt werden. Denn die Bewertung habe nach objektiven Kriterien zu erfolgen. Die subjektive Erhaltung der motorischen Funktionen zur selbständigen Bedienung des Rollstuhls oder Smartphones könne nicht ausschlaggebend für die Annahme eines hohen therapeutischen Nutzens sein. Auch in der genannten Studie L. Maggi et al. sei bei Patienten mit SMA vom Typ II keine relevante Verbesserung des mittleren HFSME- oder RULM-Score dokumentiert. Dass kein weiterer motorischer Funktionsverlust und «ein Trend zu Gunsten eines besseren RULM-Scores» im Vergleich zur Baseline zu verzeichnen sei, reiche für die Annahme eines hohen therapeutischen Nutzens nicht aus (Urk. 21 S. 2 ff.). Die von der Gesuchstellerin eingereichte Studie M.C. Walter et al., « Safety and Treatment Effects

of

Nusinersen in Long standing Adult 5q-SMA Typ 3 - A Prospective

Observational Study» (Urk. 27/1), sei auf die Situation der Gesuchstellerin (SMA Typ II) nicht anwendbar, da sie sich auf einen ganz anderen Patientenkreis beziehe (SMA Typ III). Zum Weiteren werde bezüglich der verschiedenen Studien auf die vertrauensärztlichen Beurteilungen, so auch auf jene von Dr. B. ___ vom 24. März 2021 (Urk. 31/1), verwiesen (Urk. 30 S. 1 f.). Was die Studie L. Maggi et al. und die medizinischen Überlegungen

betreffe, werde die vertrauensärztliche Beurteilung vom 10. Mai 2021 (Urk. 39) zum integrier ten Bestandteil ihrer Vernehmlassung erklärt (Urk. 38 S. 2).

Dass inzwischen das Medikament Spinraza ® per 1. Juli 2020 befristet bis am 31. Dezember 2022 zur Behandlung der 5q-spinalen Muskelatrophie (SMA) mit späterem Krankheitsbeginn (Typ II und III) in die SL aufgenommen worden sei, ändere nichts an ihrem Standpunkt. Denn die SL-Limitation werde von der Gesuchstellerin, bei der seit 2007 eine Tracheostomie und seit 2016 eine Dauerbeatmung dokumentiert sei, nicht erfüllt, wie der Vertrauensarzt auf Nachfrage bestätigt habe. Eine Kostenübernahme aus der OKP falle daher weiterhin nicht in Betracht. Weitere Ausführungen zur Wirtschaftlichkeit würden sich nach dem Vorgebrachten erübrigen. Sodann würden die Ausführungen der Gesuchstellerin zur Verletzung der EMRK und der BV bestritten (Urk. 11 S. 5 f., Urk. 21 S. 4).

E. 3.1.1

Nach dem Wortlaut von § 29 GSVGer kann von den am Verfahren Beteiligten nur gegen rechtskräftige Entscheide des Ge richts Revision verlangt werden.

Auf ein Revisionsgesuch darf nach der bundesgerichtlichen Rechtsprechung allerdings nicht einzig mit der Begründung nicht ein ge treten werden , gegen den zu revidierenden Entscheid sei Beschwerde beim B undesgericht erhoben worden .

Vielmehr ist ein eingereichtes Revisionsgesuch auch während des bundes gerichtlichen Beschwerdeverfahrens auf der Grundlage des massgeblichen Prozessrechts allseitig zu prüfen und allenfalls der getroffene Entscheid zu revidieren. Der Gesuchsteller hat derweilen beim Bundesgericht um Sistierung des Verfahrens bis zum Revisionsentscheid zu ersuchen . Je nach Ausgang des Revisionsverfahrens erübrigt sich in der Folge ein bundesgerichtlicher Sachentscheid

(BGE 138 II 386 E. 6.4 und E. 7; Urteil des Bundesgerichts 9C_285/2015 vom 28. September 2015 E. 2) .

Ein solcher Fall (laufendes bundesgerichtliche s Beschwerdeverfahren) liegt hier vor. Das Beschwerdeverfahren bezüglich des Urteils des Sozialversicherungs gerichts des Kantons Zürich

KV.2018.00090 vom 20. März 2020 ist derzeit beim Bundesgericht hängig (Verfahren Nr. 9C_318/2020) und wurde auf Antrag der Gesuchstellerin am 17. Juni 2020 sistiert (Urk. 7/1). Die fehlende Rechtskraft des Urteils des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 steht dem Revisionsgesuch der Gesuchstellerin somit nicht entgegen.

E. 3.1.2

Im Hauptverfahren KV.2018.00090 war strittig und zu prüfen, ob die Gesuchs gegnerin zur Übernahme der Kosten für die Behandlung der Gesuchstellerin, welche an einer spinalen Muskelatrophie (SMA) vom Typ II (Erstmanifestation im 8. Lebensmonat) bei Deletion des SMN1-Gens (sur vival

motor

neuron 1) und einer Dosis des SMN2-Gens von 3 Kopien, klinisch mit Tetraplegie (Paraparese der Arme, Paraplegie der Beine, linksb etonte Rest motilität vor allem der Daumen und Zeigefi nger), schwerer Skoliose, Dauerbe atmung, Ernährungssonde und eingeschrän kter Gesichtsmimik leidet (Urk. 8/ 12/1, Urk. 8/37), mit dem Arzneimittel

Spinraza® (Wirkstoff Nusinersen) verpflichtet ist. Das Gericht stellte fest, dass diese Streitfrage nach Art. 71b KVV in Verbindung mit Art. 71a Abs. 1 lit. a und lit. b KVV zu prüfen sei, wobei das Vorliegen eines Behandlungskomplexes im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. a KVV (BGE 142 V 325 E. 2.3.2.1, 130 V 532 E. 6.1) ohne Weiteres ausgeschlossen werden könne. Damit bestehe - vorbehaltlich der Bestimmungen nach Art. 71b Abs. 2 KVV und Art. 71d KVV, namentlich der Prüfung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses im Einzelfall (vgl. dazu BGE 139 V 375 E. 7.3; Eugster, Rechtsprechung des Bundesgerichts zum KVG, 2. Auflage 2018, Art. 25 Rz 47 f.) - eine Kostenvergütungspflicht der Beschwerdegegnerin (hier: Gesuchsgegnerin) nur dann, sofern die Voraussetzungen von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV erfüllt seien. Unstrittig war diesbezüglich, dass die SMA der Gesuchstellerin im Sinne dieser Bestimmung schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich zieht, tödlich verlaufen kann sowie

derzeit keine andere wirksame und zugelassene Behandlungsmethode der SMA im Sinne einer therapeutischen Alternative verfügbar ist (Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 E. 2.3; Urk. 2 S. 14 f.).

Die im Hauptverfahren letztlich zu beurteilende und entscheidende Frage, ob ein für die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vorausgesetzter hoher therapeutischer Nutzen im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV (in Verbindung mit Art. 71b KVV) durch die Anwendung eines Medikamentes auch in Bezug auf Erwachsene mit jahrelanger SMA-Erkrankung vom Typ II und fortgeschrittenen Krankheitssymptomen, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegen, gegeben ist, ist

rechtssprechungsgemäss sowohl in allgemeiner Weise als auch bezogen auf den konkreten Einzelfall zu beurteilen. Der Nachweis der allgemeinen Eignung von Spinraza® (Nusinersen), den angestrebten therapeutischen Nutzen zu erzielen, muss nach wissenschaftlichen Methoden erbracht werden. Der entsprechende Nachweis ist mittels publizierter klinischer Studien, die mindestens in Form von Zwischenergebnissen einen entsprechenden Schluss zulassen, oder mittels anderweitiger veröffentlichter wissenschaftlicher Erkenntnisse zu erbringen (vgl. Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 E. 1.5 mit Hinweisen und E. 4.1; Urk. 2 S. 6 und S. 17). Der Nachweis der Eignung von Spinraza® (Nusinersen) zur Erzielung des besagten Nutzens

wurde im Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 bei damaliger Akten- und Beweislage, unter anderem unter Berücksichtigung diverser wissenschaftlicher Studien, verneint und daher die Ablehnung der Kostenübernahme durch die Gesuchsgegnerin für die Behandlung der Gesuchstellerin mit Spinraza® (Nusinersen) bestätigt (E. 4 ff.; Urk. 2 S. 17 ff.).

E. 3.2.1

Die Gesuchstellerin macht als Revisionsgrund geltend, sie habe die (weitere) Studie T. Hagenacker et al., « Nusinersen in adults

with 5q spinal muscular

atrophy : a non-interventional, multicentre, observational

cohort

study » (Urk.

3/5) , dem Gericht im Verfahren Nr. KV.2018.00090 als neues Beweismittel nach der Urteilsberatung, aber vor dem Versand des Urteils vom 20. März 2020 (Urk. 2) eingereicht, mit welcher der Beweis für den hohen therapeutischen Nutzen im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit . b KVV (in Verbindung mit Art. 71b KVV) von

Spinraza ® bei der Behandlung von erwachsenen SMA-Patienten vom Typ II im Allgemeinen und bei ihr, der Gesuchstellerin, im Speziellen habe erbracht werden sollen (Urk. 1 S. 3 und S. 7).

E. 3.2.2

Diese Sachdarstellung zur Einreichung der Studie T. Hagenacker et al. ist unstrittig und belegt. Die Gesuchstellerin hatte diese Studie mit Eingabe vom 20. März 2020 im Verfahren der Parteien Nr. KV.2018.0090 kurz nach der Urteilsfällung vom 20. März 2020 eingereicht (Eingang am 23. März 2020; Urk. 8/59-60); die Studie T. Hagenacker et al. war daher bei der Urteilsfällung nicht berücksichtigt worden (Urk. 8/62).

Die Publikation der Studie erfolgte in der Ausgabe der Fachzeitschrift «The Lancet, Neurology» vom April 2020 («VOLUME 19, ISSUE

4, P317-325, AP RIL 01, 2020 »; vgl.

[www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30037-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30037-5/fulltext)). Jedoch war der Volltext der Studie kurz zuvor im Internet abrufbar, wie sich aus der E-Mail von Prof. Dr. C.____ an den Rechtsvertreter der Gesuchstellerin vom 19. März 2020 ergibt, der diesem den Link zur jüngsten Publikation am 19. März 2020 zugesendet hatte (Urk. 3/3 S. 1), woraufhin die Eingabe vom 20. März 2020 im Verfahren Nr. KV.2018.00090 erfolgte (Urk. 8/59-60; vgl. auch www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442220300375 , wonach die Studie online ab dem 18. März 2020 verfügbar gewesen sei [nach der Autorenliste « show

more » anklicken: « Available online 18 March 2020»]).

more » anklicken: « Available online 18 March 2020»]).

Dementsprechend ist von einer Kenntnis der Gesuchstellerin der Studie T. Hagenacker et al. als Beweismittel respektive des geltend gemachten Revisionsgrundes nicht vor dem 19. März 2020 (E-Mail von Prof. Dr. C.____ , Urk. 3/3 S. 1) auszugehen. Die Gesuchstellerin hatte zwar seit längerem Kenntnis von durch Prof. Dr. T. Hagenacker betreuten und/oder untersuchten Nusinersen -Behandlungen von Erwachsenen mit SMA vom Typ II oder III und auch von dessen Absicht, eine Publikation dazu zu veröffentlichen. So bezog sie sich in ihren Eingaben im Verfahren Nr. KV.2018.00090 bereits ab Anfang 2019 darauf (Urk. 8/ 15 S. 4 f., Urk. 8/24 S. 4 , Urk. 8/59). Ein Revisionsgrund gilt aber erst dann als bekannt, wenn derartige Kenntnis besteht, dass er geltend gemacht werden kann (Herzog in: Basler Kommentar, Schweizerische Zivilprozessordnung, 3. Auflage, Basel 2017, Art. 328 Rz 10 mit Hinweis auf Urteil des Bundesgerichts 4P.120/2002 vom

3. September 2002 E. 1.2). Die eigentlichen Studienergebnisse, welche allein im vorliegenden Revisionsverfahren von Relevanz sind, waren jedoch nicht vor ihrer Veröffentlichung verfügbar und als solche beweiskräftig (vgl. BGE 144 V 333 E. 11.1.3 mit Hinweisen).

E. 3.2.3

Bei gegebener Sachlage ist im Sinne von § 29 lit . a GSVG erfüllt, dass das als Revisionsgrund angerufene Beweismittel im früheren Verfahren noch nicht respektive nicht

vor der Urteilsfällung am 20. März 2020 beigebracht werden konnte und dabei jedenfalls keine Verletzung durchschnittlicher Sorgfaltspflicht (vgl. dazu vgl. Herzog, a.a.O., Art. 328 Rz 50 f.) erfolgt ist. Denn der Gesuchstellerin kann nicht vorgeworfen werden, sie hätte bei sorgfältiger parteilicher Prozessführung das relevante Beweismittel früher entdecken und in das Verfahren Nr. KV.2018.00090 einbringen können (vgl. Herzog, a.a.O., Art. 328 Rz 43 und Art. 329 Rz 13 a.E. ; vgl. auch Urteil des Bundesgerichts 8C_197/2013 vom 28. Mai 2013 E. 2.2). Die Gesuchstellerin hat die neue Studie T. Hagenacker et al. umgehend nach Erhalt dem Gericht eingereicht. Dabei ist noch keine Sorgfaltspflichtverletzung darin zu sehen, dass sie diese nicht am ersten Tag der Kenntnis, mithin am 19. März 2020 (Urk. 3/3 S. 1), zur Post gebracht hat, an welchem sie von der Publikation und Verfügbarkeit der Studie erfahren hat, sondern am Tag darauf. Denn es ist einer Partei zuzugestehen, ein neu aufgefundenes respektive ein eben erst entstandenes Beweismittel zunächst auf seinen Inhalt und die Beweistauglichkeit zu prüfen sowie eine Eingabe ans Gericht dazu gebührend vorzubereiten. Entgegen dem Vorbringen der Gesuchsgegnerin (Urk. 30 S. 3) liegt hier somit kein rechtsprechungsgemäss unzulässiger Fall vor, in welchem die Revision dazu dienen soll, Fehler und Unterlassungen der Prozessparteien nachträglich zu korrigieren (vgl. hierzu Urteile des Bundesgerichts 8C_200/2020 vom 5. Juni 2020 E. 5.2.1 und 8C_714/2016 vom 16. Dezember 2016 E. 4.2.2).

E. 3.2.4

Hinzu kommt, dass es sich bei dem als Revisionsgrund neu vorgelegten Beweismittel um eine wissenschaftliche Studie handelt, die rechtsprechungsgemäss allgemein zugänglicher Fachliteratur und Fachinformationen entspricht, welchen der Stellenwert von allgemeinen und gerichtsnotorischen Tatsachen zukommt (vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_550/2011 vom 23. März 2012 E. 1.1-1.2 mit Hinweisen). Da die betreffende Studie T. Hagenacker et al. (kurz, aber immerhin) vor der Urteilsfällung am 20. März 2020 (Urk. 2) im Internet publiziert wurde (vgl. E. 3.2.2 hiervor), hätte sie als allgemeine und gerichtsnotorische Tatsache im Prinzip - unabhängig von den Beweisanträgen der Gesuchstellerin im Verfahren KV.2018.00090 - bereits vom Sozialversicherungsgericht berücksichtigt werden können.

Nach bundesgerichtlicher Rechtsprechung fällt allgemein zugängliche Fachliteratur, da allgemein- und gerichtsnotorisch, nicht unter das Novenverbot

nach Art. 99 Abs. 1 BGG, bei welchem neue Tatsachen und Beweismittel nur eingereicht und berücksichtigt werden, wenn erst der Entscheid der Vorinstanz dazu Anlass gibt (Urteile des Bundesgerichts 9C_647/2018 vom 1. Februar 2019 E. 2, 9C_354/2017 vom 26. Januar 2018 E. 1 und 9C_550/2011

vom 23. März 2012 E. 1.2, je mit Hinweisen). Auch hat eine Partei - wegen der Subsidiarität der Revision als ausserordentliches Rechtsmittel - grundsätzlich einen Revisionsgrund als Beschwerdegrund im ordentlichen Rechtsmittelverfahren geltend zu machen, wenn ihr dies möglich und zumutbar ist (BGE 138 II 386 E. 5.1). Es wäre somit denkbar, dass die neu vorgelegte Studie T. Hagenacker et al. (Urk. 3/5) möglicherweise im (bereits hängigen) Beschwerdeverfahren vor Bundesgericht berücksichtigt werden könnte. Es fragt sich daher, ob auch ein solches Beweismittel einen zulässigen Revisionsgrund im Sinne von § 29 lit. a GSVGer darstellen kann.

In diesem Zusammenhang ist - wie bereits hiervor in Erwägung 3.1 - zunächst der bundesgerichtliche Leitentscheid BGE 138 II 386 beachtlich. Das Bundesgericht führte aus,

um hinsichtlich der Frage, ob ein Revisionsgrund auch ein vor Bundesgericht zulässiges Novum sein könnte, Widersprüche mit einer abweichenden Qualifikation im späteren Bundesgerichtsentscheid zu vermeiden, habe die Vorinstanz von einer eigenständigen Prüfung dieser Frage und einem so begründeten Nichteintreten auf das Revisionsgesuch unter Hinweis auf den Grundsatz der Subsidiarität der Revision abzusehen (E. 6.4). Es ist somit unabhängig von der Frage, ob die Studie T. Hagenacker et al. vor dem Bundesgericht als Novum angerufen und berücksichtigt werden kann, zu entscheiden, ob die Studie vom Stellenwert

allgemeiner und gerichtsnotorischer Tatsachen einen zulässigen Revisionsgrund im Sinne von § 29 lit . a G S VGer

darstellt .

Zweck einer Revision ist es, dass eine bereits im Zeitpunkt des Erstverfahrens fehlerhafte Urteilsgrundlage berichtigt werden soll (Herzog, a.a.O.,

Art. 328 , Rz 2; K i eser, a.a.O., Art. 53 Rz 28).

Angesichts dessen rechtfertigt es sich, eine publizierte wissenschaftliche Studie, welche - wie hier - kurz vor der Urteilsfällung entstanden und beweiskräftig publiziert worden war, aber trotz sorgfältiger Prozessführung der Parteien nicht vor der Urteilsfällung eingebracht werden konnte und auch von Seiten des Gerichts nicht rechtzeitig entdeckt worden war sowie daher bei der Urteilsfindung nicht berücksichtigt wurde, als grundsätzlich zulässigen Revisionsgrund anzuerkennen.

Denn neue, mittels wissenschaftlich

publizierter klinischer Studie (n) ermittelte und erwiesene Erkenntnisse können grundsätzlich dazu geeignet sein, als Grundlage für eine andere Würdigung des Sachverhaltes und einen anderen Entscheid zu dienen. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die hier in der Sache strittige Frage, ob vom Einsatz des Medikamentes

Spinraza ® respektive dem Wirkstoff Nusinersen ein grosser therapeutischer (kurativer oder palliativer) Nutzen gegen eine SMA-Erkrankung vom Typ II, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegt, zu erwarten ist (vgl. Urteil des Sozialversicherungsgerichts KV.2018.00090 vom 20. März 2020 E. 2.3.3; Urk. 2 S. 15).

Die angeführte wissenschaftliche Studie T. Hagenacker et al. (Urk. 3/5) ist als solche als Revisionsgrund somit grundsätzlich zulässig.

E. 3.2.5

Deshalb und da die Gesuchstellerin den geltend gemachten Revisionsgrund zudem mit (in formeller Hinsicht) rechtsgenügender Begründung geltend gemacht hat (Urk. 1), ist dessen grundsätzliche Zulässigkeit im Sinne von § 29 lit . a GSVGer zu bejahen.

Auch die formellen Anforderungen an das Gesuch nach § 31 GSVGer (Angabe Revisionsgründe, Anträge in der Sache, Nachweis Frist, Beilage Beweismittel) hat die Gesuchstellerin mit ihrer Eingabe vom 18. Mai 2020 (Urk. 1) erfüllt. Zu Recht unstrittig ist ferner, dass die 90-tägige Frist von § 30 Abs. 1 GSVGer nach der Entdeckung des Revisionsgrundes am 19. März 2020 mit der Eingabe des Revisionsgesuchs am 18. Mai 2020 (Poststempel gleichen Datums, Urk. 1) eingehalten wurde.

E. 3.3

Auf das Revisionsgesuch ist somit einzutreten.

E. 4.1

Zu prüfen ist des Weiteren, ob mit der als Revisionsgrund angerufenen Studie T. Hagenacker et al (Urk. 3/5) die Voraussetzungen der Neuheit (E. 4.2 ff. nachfolgend) und der Erheblichkeit (E. 5 hernach) nach Art. 61 lit . i ATSG und § 29 lit . a GSVGer erfüllt sind.

E. 4.2

Diese Studie wurde als neues Beweismittel vorgelegt. Ein Beweismittel erfüllt die Voraussetzung «neu» im Sinne von Art. 61 lit . i ATSG und § 29 lit . a GSVGer rechtsprechungsgemäss nicht nur dann, wenn es dem Beweis der die Revision begründenden neuen , das heisst neu entdeckten, erheblichen Tatsachen (unechte Noven) dient, sondern es genügt, wenn das Beweismittel dem Beweis von Tatsachen dient, die zwar im früheren Verfahren bekannt gewesen, aber zum Nachteil des Gesuchstellers unbewiesen geblieben sind

(BGE 143 V 105 E. 2.3; Spross, a.a.O., § 29 Rz 8). Es schadet somit nicht, wenn die zu beweisenden Tatsachen bereits schon im früheren Verfahren von der gesuchstellenden Person plädiert wurden. Denn sollen bereits vorgebrachte Tatsachen mit neuen Mitteln bewiesen werden, hat der Gesuchsteller auch darzutun, dass er die Beweismittel - trotz hinreichender Sorgfalt - im früheren Verfahren nicht beibringen konnte (vgl. Gesetzeswortlaut von

§ 29 lit . a GSVGer). Der Einwand der Gesuchsgegnerin , es werde das Entdecken oder Auffinden von Tatsachen, die im Zeitpunkt der Entscheidfällung bereits vorgelegen hätten, indes (noch) nicht bekannt gewesen seien, vorausgesetzt (Urk. 30 S. 3 f.), trifft in Bezug auf Tatsachen , die - wie hier durch ein revisionsbegründendes neues Beweismittel bewiesen werden sollen,

somit nicht zu.

E. 4.3.1

Eine andere Frage ist, ob und inwiefern das Beweismittel selbst neu sein muss. Kieser hält im Kommentar zu Art. 53 Abs. 1 ATSG aufgrund des Begriffs des «Auffindens», welcher auch in § 29 lit . a GSVGer verwendet wird, dafür, es werde damit klargestellt, dass es sich um ein bisher nicht bekanntes Beweismittel handeln müsse. Die Voraussetzung der Neuheit bei einem Beweismittel werde auch dadurch betont, dass Art. 53 Abs. 1 ATSG die Berücksichtigung ausschliesse, wenn das Beweismittel bereits früher hätte beigebracht werden können. Deshalb sei davon auszugehen, dass es sich um ein neues, das heisse bisher nicht bekanntes Beweismittel handeln müsse (Kieser, a.a.O., Art. 53 Rz 32).

E. 4.3.2

Auch wenn der Begriff «neue Tatsachen oder Beweismittel» nach Art. 61 lit . i ATSG und § 29 lit . a GSVGer gleich auszuulegen ist wie nach Art. 51 Abs. 1 ATSG (Urteil des Bundesgerichts 8C_714/2016 vom 16. Dezember 2016 E. 2, BGE 143 V 105 E. 2.3; Kieser, a.a.O., Art. 61 Rz 251), können diese Überlegungen (hier in Bezug auf § 29 lit . a GSVGer) missverständlich sein. So kann das Kriterium «bisher nicht bekannt» für sich allein nicht für jede Fallkonstellation und jede Art von Beweismitteln zu einem überzeugenden Ergebnis führen. Zu denken ist etwa an den Fall, da die Relevanz eines im Erstverfahren bereits

bekanntes Beweismittel noch nicht erkannt wurde und auch bei Anwendung durch schnittlicher Sorgfalt nicht erkannt werden musste. Ein solcher Fall berechtigt im zivilrechtlichen Revisionsverfahren nach ZPO, deren Verfahrensbestimmungen nach § 32 GSVGer sinngemäss anwendbar sind und wo ein ähnlicher Wortlaut gilt («nachträglich ... Beweismittel findet, die sie im früheren Verfahren nicht beibringen konnte»); Art. 328 Abs. 1 lit. a ZPO), zu einer Revision nach Art. 328 ff. ZPO (Herzog, a.a.O., Art. 328 Rz 43 mit Hinweis auf Urteil des Bundesgericht 4A_338/2009 vom 29. Oktober 2009 E. 2.1.2). Ein ähnlicher Fall kann vorliegen, wenn ein Beweismittel zwar bekannt, aber (noch) nicht verfügbar ist, etwa wenn ein Zeuge zurzeit des Hauptverfahrens krankheitsbedingt verhindert und erst nach Verfahrensschluss vernehmungsfähig ist oder wenn ein Zeuge erst nach Verfahrensabschluss beschliesst, sein Zeugnisverweigerungsrecht nicht mehr zu beanspruchen (vgl. Herzog, a.a.O., Art. 328 Rz 38). Neu ist ein Beweismittel somit nicht allein im Sinne von «bisher nicht bekannt», sondern im weiteren Sinne der gesetzlichen Voraussetzung «wenn es nicht früher beigebracht werden konnte» zu verstehen. Ein im früheren Verfahren bereits bekanntes, aber trotz Einhaltung der prozessualen Sorgfaltspflicht nicht verfügbares Beweismittel kann unter Umständen somit ebenfalls «neu» im Sinne von Art. 61 lit. i ATSG und § 29 lit. a GSVGer sein.

E. 4.3.3

Ein solcher Fall liegt auch hier vor. Die als revisionsbegründendes Beweismittel vorgelegte Studie T. Hagenacker et al. (Urk. 3/5), war der Gesuchstellerin im Zeitpunkt der Urteilsfällung vom 20. März 2020 zwar (seit dem 19. März 2020) bereits bekannt. Jedoch war es der Gesuchstellerin - trotz hinreichender Sorgfalt nicht möglich, die publizierte, per dann beweiskräftige Studie früher einzu reichen. Der Inhalt der Studie, welcher als Fachliteratur gerichtsnotorischen Tatsachen entspricht, war zudem auch vom Gericht nicht als solche berücksichtigt worden (vgl. dazu E. 3.2.2 ff. hiervor).

Des Weiteren ist hier mit dem geltend gemachten Revisionsgrund auch erfüllt, dass die Studie dem Beweis von Tatsachen dienen soll, die zwar im früheren Verfahren Nr. KV.2018.00035 bekannt gewesen respektive vorgebracht wurden, aber zum Nachteil der Gesuchstellerin unbewiesen geblieben sind. Denn der mit dieser Studie angestrebte Beweis für den hohen therapeutischen Nutzen im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV (in Verbindung mit Art. 71b KVV) von

Spinraza® (mit dem Wirkstoff Nusinersen) durch die Behandlung von erwachsenen SMA Patienten vom Typ II im Allgemeinen und bei ihr, der Gesuchstellerin, im Speziellen (Urk. 1 S. 3, S. 7 und S. 9 ff.), war als Tatsachenbehauptung auch bereits im Vorverfahren (als durch andere Studien bewiesen) geltend gemacht worden, was vom Gericht jedoch im Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 als nicht erwiesen beurteilt wurde (Urk. 2 S. 28 ff.).

E. 4.4

Die als Beweismittel vorgelegte Studie T. Hagenacker et al. (Urk. 3/5) hat somit als «neu» zu gelten und ist wegen dieses Kriteriums jedenfalls nicht als Revisionsgrund abzulehnen.

E. 5.1

Hinsichtlich der Voraussetzung der Erheblichkeit des geltend gemachten Revisionsgrundes ist zu prüfen, ob aufgrund der Studie T. Hagenacker et al. anzunehmen ist, diese hätte zu einem anderen Urteil geführt, falls das Gericht im Hauptverfahren Nr. KV.2018.00090

davon Kenntnis gehabt hätte. Diese Studie muss neue Elemente tatsächlicher Natur enthalten, welche der Sachverhaltsfeststellung dienen und die Entscheidungsgrundlagen des Urteils vom 20. März 2020 (Urk. 20) als objektiv mangelhaft erscheinen lassen (vgl. Urteil des Bundesgerichts 8C_714/2016 vom 16. Dezember 2016 E. 2).

E. 5.2.1

Hierzu müsste mit der Studie T. Hagenacker et al. zunächst in allgemeiner Weise erwiesen sein, dass durch den Einsatz des Medikaments Spinraza® respektive des Wirkstoffes

Nusinersen

auch bei Erwachsenen mit jahrelanger SMA-Erkrankung vom Typ II und fortgeschrittenen Krankheitssymptomen, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegen (vgl. E. 3.1.2 hiervor), ein therapeutischer Nutzen eintritt, welcher im Sinne von Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV in Verbindung mit Art. 71b KVV als hoch zu beurteilen ist (BGE 146 V 240 E. 6.2.2, 144 V 333 E. 11.1.3, 142 V 325 E. 2.3.2.2, 136 V 395 E. 5.2 und E. 6.5). Sofern dieser allgemeine Wirksamkeitsnachweis erbracht ist, ist ferner zu prüfen, ob die Anwendung von Spinraza® auch aufgrund der Umstände des konkreten Behandlungsfalls einen hohen therapeutischen Nutzen verspricht beziehungsweise ob besondere Umstände auch bei der Gesuchstellerin diese Erwartung rechtfertigen (vgl. BGE 139 V 375 E. 4.4; 13

E. 5.2.2

Dem in der Ausgabe April 2020 des Magazins The Lancet Neurology publizierten Artikel zur klinischen Studie T. Hagenacker et al., « Nusinersen in adults

with 5q spinal muscular

atrophy : a non-interventional, multicentre , observational

cohort

study » (Urk. 3/5) ist zu entnehmen, Ziel der Studie sei es gewesen, die Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen bei Erwachsenen mit 5q spinaler Muskelatrophie zu untersuchen, da (bisherige) klinische Studien zwar eine Verbesserung der motorischen Funktion bei Säuglingen und Kindern gezeigt hätten, die mit dem Medikament behandelt worden seien, aber nur wenige Daten für Erwachsene vorlägen (vgl. « Summary Background», Urk. 3/5 S. 317).

Es sei eine beobachtende Kohortenstudie an zehn akademischen Kliniken in Deutschland durchgeführt worden. Es seien dafür Patienten mit genetisch bestätigter spinaler 5q-Muskelatrophie (mit einer homozygoten Deletion der Exons 7, 8 oder beidem oder mit zusammengesetzten heterozygoten Mutationen) im Alter zwischen 16 und 65 Jahren für die Aufnahme (in die Studie) in Frage gekommen, welche eine

Nusinersen-Behandlung gemäss der offiziellen Verschreibungsinformation für eine Mindestbehandlungsdauer

von sechs Monaten bis zu einem Follow-up

von bis zu 14 Monaten erhielten. Es seien alle Patienten

in jedem Zentrum, die mit Nusinersen behandelt worden seien, (in die Studie) eingeschlossen worden. Es seien keine anderen Auswahlkriterien definiert worden. Der primäre Endpunkt

sei die Veränderung des gesamten Hammersmith Functional Mot or Scale

Expanded (HFMSE)-Scores (score = Punktzahl, Ergebnis) gewesen , bewertet in den Monaten 6, 10 und 14 und basierend auf Prä-Post-Vergleichen . Der HFMSE bestehe aus 33 aufgeschlüsselten motorischen Funktionen zur Bewertung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Jeder Posten werde auf einer Skala von 0 bis 2 bewertet , wobei eine höhere Punktzahl auf bessere motorische Funktionen hinweise, bis zu einem Maximum von 66 Punkten.

Eine Score-Veränderung von mindestens drei Punkten gelte als klinisch bedeutsame Verbesserung. Als sekundäre Endpunkte seien die Veränderungen vom Studienbeginn (« baseline », Grundlinie/Ausgangslage) bis (zum Zeitpunkt) nach 6 Monaten, 10 Monaten und 14 Monaten im RULM-Score sowie im 6 Minuten-Gehtest (6 Minutes Walking Test; 6MWT) definiert worden. Der RULM -Test beinhalte 20 Posten mit einem Maximum von 37 Punkten; ein höherer Punktestand weise auf eine bessere Armfunktion hin und eine Score-Veränderung von wenigstens zwei Punkten gelte als klinisch bedeutsam (vgl. «Methods» unter « Summary » [Urk. 3/5 S. 317], «Study design and participants » und «Outcomes» unter «Methods» [Urk. 3/5 S. 318]).

Zwischen dem 13. Juli 2017 und dem 1. Mai 2019 seien 173 Patienten für die Eignung (zur Teilnahme an der Studie) geprüft worden , davon seien 139 (80

%) für eine Datenanalyse in Frage gekommen. Hiervon seien 124 Patienten (89

%) in die 6-Monats-Analyse, 92 (66

%) in die 10-Monats-Analyse und 57 (41

%) in die 14-Monats-Analyse eingeschlossen worden ; Patienten mit fehlenden Baseline-HFMSE-Scores seien von diesen Analysen ausgeschlossen worden.

Die mittleren HFMSE-Scores seien im Vergleich zum Ausgangswert nach 6 Monaten (mittlere Differenz 1,73 [95 % -CI 1,05–2,41], $p < 0,0001$), nach 10 Monaten (2,58 [1,76–3,39], $p < 0,0001$) und nach 14 Monaten (3,12 [2,06–4,19], $p < 0,0001$) signifikant erhöht gewesen.

Klinisch bedeutsame Verbesserungen (≥ 3 Punkte Steigerung) der HFMSE-Scores seien bei 35 (28

%) von 124 Patienten nach 6

Monaten, bei 33 (35

%) von 92 Patienten nach 10 Monaten und bei 23 (40

%) von 57 Patienten nach 14 Monaten beobachtet worden. Ausser bei zwei Patienten habe die Verbesserung bei Patienten mit einer Steigerung von drei oder mehr Punkten nach 10 Monaten bis zu und (auch noch) nach 14 Monaten Behandlung angedauert. Bei 14 Patienten hätten sich verschlechternde motorische Funktionen unter der Behandlung gezeigt. Eine Korrelationsanalyse habe keine Abhängigkeit der Veränderung des HFMSE-Scores vom Patientenalter ergeben.

Die mittleren HFSME-Scores seien bei Patienten mit Spondylodese (n=28) und ohne Spondylodese (n=96) ohne signifikante Unterschiede in der Verbesserung zwischen diesen beiden Untergruppen nach 6 ($p=0,2900$), 10 ($p=0,2543$) oder 14 Monaten ($p=0,1104$)

gestiegen (Tabelle 4; Urk. 3/5 S. 323).

Ob schon die Wirkung von Nusinersen bei Patienten mit Spondylodese etwas geringer zu sein scheine als bei Patienten ohne Spondylodese, hänge diese Wirkung von der Schwere der Grunderkrankung ab, was sich in den niedrigeren mittleren HFMSE-Werten zu Studienbeginn bei Patienten mit Spondylodese (4,48 Punkte [SD 7,1]) im Vergleich zu jenen ohne Spondylodese (25,4 Punkte [21,8]; siehe Mixed-Model-Analyse, Anhang S. 11)

wie der spiegle. Die mittleren Veränderungen im HFSME Score im Vergleich zur Ausgangslage seien auch in den Subgruppen der Patienten mit hohen (≥ 35 Punkte; $n=39$ [32

%) oder tiefen (< 35 Punkte; $n=85$ [68

%) HFMSE-Scores analysiert worden. Ein deutlicher Anstieg sei zu allen drei Zeitpunkten festgestellt worden, wobei bei Patienten mit höheren HFSME Ausgangswerten grössere Verbesserungen nach sechs Monaten ($p=0.0221$), nach 10 Monaten ($p=0.0143$) und nach 14 Monaten ($p=0.0036$) beobachtet worden seien als bei Patienten mit tieferen HFSME-Ausgangswerten (Tabelle 4; Urk. 3/5 S. 323). Die explorative Subgruppen-Analyse zwischen den Subgruppen der SMA-Typen (Tabelle 4; Urk. 3/5 S. 323) habe gezeigt, dass der mittlere HFMSE-Punktestand bei den SMA-Subgruppen Typ II und III nach 6, 10 und 14 Monaten im Vergleich zur Ausgangslage deutlich erhöht gewesen sei. Klinisch bedeutsame Verbesserungen (Steigerung ≥ 3 Punkte) in den HFSME-Scores seien beim SMA-Typ III nach 6 Monaten bei 23 (30 %) von 77 Patienten, nach 10 Monaten bei 19 (32 %) von 60 Patienten und nach 14 Monaten bei 15 (42 %) von 37 Patienten sowie beim SMA-Typ II nach 6 Monaten bei einem (2 %) von 45 Patienten, nach 10 Monaten bei zwei (7 %) von 30 Patienten und nach 14 Monaten bei einem (5 %) von 20 Patienten festgestellt worden (vgl. « Findings » unter « Summary » [Urk. 3/5 S. 317] und « Results » [Urk. 3/5 S. 319 ff.]).

Die motorische Arm-Funktion, wie sie mit der RULM-Bewertung gemessen worden sei, habe sich 6, 10 und 14 Monate nach Behandlungsbeginn mit Nusinersen im Vergleich zur Ausgangslage ebenfalls deutlich verbessert. E in klinisch relevanter Anstieg der RULM-Werte von mindestens zwei Punkten

habe sich nach sechs Monaten bei 28 (23

%) von 120 Patienten

zeigt, wogegen 74 (61

%) der 120 Patient en keinen klinisch relevanten Unterschied, 18 Patienten (15 %) einen Rückgang von einem Punkt und mehr sowie 10 Patienten (8 %) einen Rückgang von zwei Punkten und mehr aufgewiesen hätten.

Auch nach 10 Monaten und nach 14 Monaten seien die RULM-Scores signifikant erhöht gewesen. Eine Korrelationsanalyse habe keinen Nachweis für eine Abhängigkeit des RULM-Scores vom Patientenalter nach 6 Monaten ($r=-0.08$, $p=0.4000$) oder nach 14 Monaten ($r=-0.06$, $p=0.6478$) gezeigt. Jedoch habe das Alter nach einer Behandlungsdauer von 10 Monaten ($r=-0.23$, $p=0.0303$) negativ mit der Veränderung des RULM-Scores korreliert. Die mittleren RULM-Scores seien in der SMA-Subgruppe Typ II zu allen drei Zeitpunkten und in der SMA-Subgruppe Typ III nach 14 Monaten deutlich erhöht gewesen, wogegen nach 6 und 10 Monaten die Erhöhung in dieser Subgruppe (Typ III) nicht

signifikant gewesen sei (Tabelle 4; Urk. 3/5 S. 323). Im 6MWT habe sich die mittlere Gehdistanz nach dem Behandlungsbeginn mit Nusinersen nach 6, 10 und 14 Monaten deutlich erhöht (Tabelle 2; Urk. 3/5 S. 322; vgl. « Results », Urk. 3/5 S. 3 20).

Die häufigsten Nebenwirkungen im Nachbeobachtungszeitraum von 14 Monaten seien bei 173 Patienten Kopfschmerzen (61 [35

%] Patienten), Rückenschmerzen (38 [22 %]) und Übelkeit (19 [11

%) gewesen . Es seien keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet worden (vgl. « Findings » unter « Summery » , Urk. 3/5 S. 317).

Die Haupteinschränkung ihrer Studie sei das Fehlen einer Kontrollgruppe und das Beobachtungsdesign gewesen («The main

limitation ...»). In ihrer Kohorte habe die motorische Verbesserung nicht mit dem Alter korreliert ; dieses Ergebnis könne jedoch mit der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten zusammen hängen

(«In our

cohort , motor

improvement was...»; vgl. « Discussion », Urk. 3/5 S. 323). T rotz der Einschränkungen des Designs einer Beobachtungsstudie und eines langsamen funktionellen Rückgangs während des natürlichen Krankheitsverlaufs würden ihre Daten den Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen

bei der Behandlung von Erwachsenen mit 5q spinaler Muskelatrophie mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der motorischen Funktion in einer realen Kohorte erbringen (vgl. «Interpretation» unter « Summery »; Urk. 3/5 S. 317) .

E. 5.3.1

Zur Qualität der Studie ist zunächst festzuhalten, dass der Umstand allein, dass es sich bei dieser um eine Kohortenstudie mit Ergebnissen aus immerhin zehn akademischen Kliniken handelt und es an einer (Placebo-)Referenzgruppe fehlt, für sich allein noch kein Grund ist, um die Zuverlässigkeit der Studie in Abrede zu stellen. Im Urteil 9C_550/2011 vom 23. März 2012 , in welchem allerdings vor allem die Risiken der Behandlung mit dem betreffenden Arzneimittel ausschlaggebend waren und es unter anderem um die in einer Studie abgegebene Warnung vor Komplikationen ging, hat das Bundesgericht zu einer Kohortenstudie mit Ergebnissen aus nur einem Spital erklärt, wie die (dortige) Beschwerdegegnerin mit Recht angeführt habe , müsse diese Studie gerade wegen ihrer zufälligen, nicht vorselektionierenden Auswahl der Exploranden ernst genommen werden (E. 5.2.2).

Die Ergebnisse der Studie T. Hagenacker et al. deuten ferner darauf hin, dass die Wirkung von Spinraza ® mit dem Wirkstoff Nusinersen sich grundsätzlich auch bei Erwachsenen zeigt. Denn von der Studie als Studienteilnehmer erfasst wurden nicht nur Jugendliche ab 16 Jahren, sondern auch Erwachsene bis zu einem Alter von 65 Jahren mit einer Erkrankung an einer 5q-assoziierten SMA grundsätzlich aller Typen, welche im Beobachtungszeitraum von 14 Monaten an zehn verschiedenen deutschen Kliniken mit Nusinersen behandelt wurden , dies unter Einschluss von Patienten mit einer Spondylodese.

Allerdings bedarf dies in Bezug auf die SMA vom Typ II, welche bei der Gesuchstellerin vorliegt, sowohl in tatsächlich-beweisrechtlicher Hinsicht als auch im Hinblick auf die Rechtsfrage des vorausgesetzten hohen therapeutischen Nutzens nach Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV (in Verbindung mit Art. 71b KVV) von Spinraza® (Nusinersen) einer differenzierten Betrachtung der Studienergebnisse.

E. 5.3.2

Nach dem Studiendesign ist hauptsächlich die als primärer Endpunkt definierte Veränderung während der Behandlung mit Nusinersen im HFSME nach 6, 10 und 14 Monaten (Urk. 3/5 S. 318) beachtlich. Ausgehend von den in der Studie insgesamt 173 zur Auswahl berücksichtigten und 139 für die Datenanalyse ausgewählten SMA-Patienten resultierte bei der Subgruppe von SMA-Typ - II -Patienten nach 6 Monaten Behandlung mit Nusinersen

jedoch nur gerade bei einem (2 %) von 45

SMA-Patienten vom Typ II eine klinisch bedeutsame Verbesserung (Steigerung \geq 3 Punkte ; Urk. 3/5 S. 318) des HFSME- Punktestandes , nach 10 Monaten bei zwei (7 %) von 30 Patienten und nach 14 Monaten wiederum lediglich bei einem (5 %) von 20 Patienten (Urk. 3/5 S. 320). Die durchschnittliche Verbesserung (« mean

difference versus baseline ») blieb daher bei dieser Patientengruppe mit 0.6 Punkten nach 6 Monaten (n=45), 0.8 Punkten nach 10 Monaten (n=30) und 1.1 Punkten nach 14 Monaten (n=20) deutlich unter der als klinisch bedeutend definierten Veränderung (« clinically meaningful

change ») im HFMSE-Score von mindestens 3 Punkten (vgl. Tabelle 4, Urk. 3/5 S. 232).

Hinzu kommt, dass auch die HFMSE-Score-Verbesserung während der Behandlung mit Nusinersen bei Patienten (unabhängig vom SMA-Typ) mit tiefen Ausgangswerten von unter 35 Punkten, mithin bei solchen mit erheblicheren motorischen Funktionseinschränkungen zu Studienbeginn, im Vergleich zu solchen mit hohen HFMSE-Scores durchschnittlich ebenfalls unter 3 Punkten blieb und damit gering ausfiel, und zwar um 1.4 Punkte nach 6 Monaten (Patientenanzahl n=85) , 2.0 Punkte nach 10 Monaten (n=59) und 2.2 Punkte nach 14 Monaten (n=35; vgl. Urk. 3/5 S. 320 und Tabelle 4, Urk. 3/5 S. 232). Unter dem Titel « Discussion » wurde in der Studie dazu bemerkt, eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion habe mit einem geringeren Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn korreliert, wie durch eine positive Korrelation zwischen den HFMSE-Scores zu Studienbeginn und der Verbesserung der HFMSE-Scores nach sechs Monaten gezeigt worden sei . Ihre Daten würden eine höhere Wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit einem Ausgangswert im HFMSE-Score von mehr als 35 Punkten suggerieren. Dies sei durch die Subgruppenanalyse der SMA-Typen gestützt worden . Denn diese Subgruppenanalyse habe zu allen Zeitpunkten einen höheren Anteil von Patienten mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der motorischen Funktion (HFMSE-Score) in der SMA vom Typ III gezeigt , welche in der Regel weniger schwere Symptome als jene mit der Typ-II-Erkrankung aufweisen würden (Urk. 3/5 S. 322 und S. 324).

Dementsprechend wurde auch in der Subgruppe von Patienten mit Spondylodese nach 6, 10 und 14 Monaten mit 0.8 (n=28), 1.2 (n=18) und 1.4 Punkten (n=14) je eine

mittlere/durchschnittliche Veränderung im HFSME-Score im Vergleich zum Ausgangswert von je unter 3 Punkten festgestellt (Urk. 3/5 S. 320 und Tabelle 4, Urk. 3/5 S. 232).

Die HFMSE-Ergebnisse der Studie T. Hagenacker et al. belegen somit zwar, dass während der Behandlung mit Nusinersen

durchschnittlich eine Verbesserung der motorischen Funktionen, wie sie mit dem HFSME-Test erfasst werden, nach 6, 10 und 14 Monaten auch in Bezug auf die in der Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit SMA vom Typ II eintrat.

Jedoch handelt es sich dabei um eine sehr geringe Veränderung, welche im Mittel deutlich unter der als klinisch bedeutsam definierten Verbesserung (« clinically

meaningful

improvement «) der motorischen Funktionen von \geq

3 Punkte liegt; dies gilt insbesondere auch in Bezug auf die SMA-II-Patienten mit Spondylodese und/oder mit tiefen Ausgangswerten von unter 35 Punkten.

E. 5.3.3

Auch die RULM-Ergebnisse, die in der Studie T. Hagenacker et al. als sekundärer Endpunkt definiert wurden und ab einer Veränderung von 2 Punkten als klinisch bedeutsam gelten (Urk. 3/5 S. 218), wiesen in Bezug auf die Patienten mit SMA vom Typ II während der Behandlung mit Nusinersen durchschnittlich (« mean

difference versus baseline ») keinen klinisch bedeutsamen Wert von 2 und mehr Punkten auf, und zwar nach 6 Monaten 1.1 Punkte (n=43), nach 10 Monaten 1.1 Punkte (n=30) und nach 14 Monaten 1.6 Punkte (n=20; vgl. Tabelle 4, Urk. 3/5 S. 323). Auch bei diesen Ergebnissen unter der klinischen Relevanzgrenze handelt es sich jedenfalls um lediglich geringe Veränderungen; dies obschon der RULM-Score als Zusatzmodul für den HFMSE-Test vorgesehen ist, wenn die HFMSE-Scores aufgrund ausgeprägter Muskelhypotonie und schwerwiegender myogener Kontrakturen in den oberen Extremitäten sehr gering sind (vgl. Urk. 3/5 S. 324 : «The [...] and the RULM for

severly

affected

patients

complement

the HFMSE Score»; vgl. auch www.portal.roche.de/services/spinale-muskelatrophie/spinale-muskelatrophie-evaluation.html mit Link zum RULM-Handbuch 2016 und Hinweis auf die Studie E. Mazzone, et al. « Assessing

upper

limb

function in nonambulant SMA patients : development

of a new

module »,

Neuromuscul

Disord 2011; 21:406-412) .

E. 5.3.4

Der 6MWT-Score ist hier von untergeordneter Bedeutung. Dies einerseits, da er in der Studie ebenfalls als sekundärer Endpunkt definiert wurde. Andererseits bezieht er sich auf einen Gehstest, welcher folglich nur bei weniger schwer betroffenen Patienten («The 6MWT for

less

affected

patients »; Urk. 3/5 S. 324) mit verbliebener Gehfähigkeit während 6 Minuten überhaupt durchführbar ist und daher in der Regel bei Patienten mit SMA vom Typ II wegen fehlender Gehfähigkeit - wie sie auch bei der Gesuchstellerin vorliegt - keine Ergebnisse liefern kann.

E. 5.4.1

Somit ergab die Studie T. Hagenacker et al. aufgrund des definierten primären Endpunktes (HFMSE-Score), aber auch unter Berücksichtigung der sekundären Endpunkte (RULM- und 6MWT-Score) in Bezug auf Patienten mit SMA vom Typ II durchschnittlich - soweit überhaupt relevant - lediglich sehr geringe Verbesserungen, welche selbst unter den als klinisch bedeutsam definierten Werten (« clinically

meaningful

change «; HFSME ≥ 3 Punkte n, RULM ≥ 2 Punkten) lagen.

E. 5.4.2

Die Gesuchstellerin bestreitet in diesem Zusammenhang unter Hinweis auf die entsprechenden Ausführungen im neu rologischen Sachverständigen Gutachten von Prof. Dres. C. ___ und D. ___ vom 13. Oktober 2020 (Urk. 17 S. 8) , welche sie zum integrierten Bestandteil der Replik erklärt hat (Urk. 16 S. 3) , dass für die Teilnehmer der Studie von T. Hagenacker et al. mit SMA-Typ II keine Veränderung von > 3 Punkte (richtig: ≥ 3 Punkte) auf der HFMSE-Skala habe gezeigt werden können und dass damit kein klinisch relevanter Nutzen nachgewiesen worden sei (Urk. 16 S. 6).

Prof. Dres. C. ___ und D. ___ hätten in ihrer Stellungnahme erklärt, dass der natürliche Erkrankungsverlauf auch bei Patienten mit SMA II als stetig progressiv beschrieben werden müsse. Es sei allgemeiner Konsens (mit Verweis auf die Studie T. Hagenacker et al., Spinal muscular

atrophy - expert recommendations

for

the

use

of

nusinersen in adult patients , Fortschr

Neurol

Psychiatr , 2019, 87(12); p. 703-710), dass bereits eine klinische Stabilisierung und damit eine Modifikation des natürlichen Krankheitsverlaufes einen für den Patienten relevanten therapeutischen Nutzen darstelle. Dieses Ziel sei auch im Rahmen der Studie T. Hagenacker et al. erreicht worden, da über den Behandlungszeitraum ein weiterer Funktionsverlust auch bei Patienten mit SMA vom Typ II auf allen Skalen über 14 Monaten hätte auftreten müssen, was aber nicht der Fall gewesen sei. Es zeige sich jedoch über alle Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung der Funktionsscores .

Die Tatsache, dass diese Verbesserung nicht allgemeinem Konsens folgend ein « clinically meaningful

change » sei, heisse aber nicht, dass dies kein für SMA-Patienten klinisch relevanter Zusatznutzen sei. Insbesondere bei schwer betroffenen SMA-Patienten sei die residuale motorische Funktion häufig für die Autonomie und Lebensqualität des Patienten hochrelevant. So könnten für die eigenständige Kontrolle eines Rollstuhls oder Smartphones Fingerbewegungen ausreichend sein und der Erhalt dieser Funktion, die im natürlichen Krankheitsverlauf verloren gehen würden, stelle ein elementares Therapieziel dar (Urk. 16 S. 6 f., Urk. 17 S. 8 ff.).

E. 5.4.3

Fest steht, dass die Veränderung von ≥ 3 Punkte n und damit der als klinisch bedeutsam definierte Wert (« clinically meaningful

change «) auf der HFMSE-Skala von Patienten mit SMA II durchschnittlich nicht erreicht wurde.

Wie der Vertrauensarzt Dr. B.____ in der Stellungnahme vom 10. Dezember 2020 (Urk. 22 S. 4), auf welche die Gesuchsgegnerin u.a. als Bestandteil ihrer Stellungnahmen verwiesen hat, zutreffend bemerkt hat, ist die medizinisch-wissenschaftlich als relevant definierte Veränderung respektive der aus medizinisch-ärztlicher Sicht klinisch bedeutsame «Nutzen» zwar nicht bereits gleichzusetzen mit dem rechtlichen Begriff des grosse n therapeutische n Nutzen s

eines Arzneimittels gegen eine Krankheit nach

Art. 71b KVV in Verbindung mit Art. 71a Abs. 1 lit . b KVV . Jedoch kann

auch nach diesem rechtlichen Begriff nicht jeglicher therapeutische Nutzen genügen , sondern dieser muss erheblich ins Gewicht fallen.

Eine «statistisch signifikante Verbesserung der Funktionsscores » (im HFMSE, Urk. 16 S. 7) allein sagt darüber noch nichts aus. Dr. B.____ erklärte in der vertrauensärztlichen Stellungnahme vom 15. Juni 2020 dazu, dass die statistische Signifikanz lediglich eine der Voraussetzungen dafür ist, dass die beschriebenen Resultate überhaupt bewertbar seien. Sie sage aber überhaupt nichts über die Erheblichkeit des Nutzens einer Behandlung aus (Urk. 12/1 S. 2). Dem ist zuzustimmen. Auch mag « eine klinische Stabilisierung und damit eine Modifikation des natürlichen Krankheitsverlaufes » bei einer ohne Behandlung progredient verlaufenden Krankheit wie der SMA ein «für den Patienten relevanter therapeutischer Nutzen» (Urk. 16 S. 7) sein.

Jedoch ist es im Hinblick auf den Begriff des grossen therapeutischen Nutzens nicht ausreichend, wenn der therapeutische Nutzen für einen Patienten nur möglicherweise und lediglich «relevant» ist. An den nach wissenschaftlichen Methoden zu erbringenden Nachweis eines grossen therapeutischen Nutzens werden hohe Anforderungen gestellt (Urteil des Bundesgerichts 8C_523/2016 vom 27. Oktober 2016 E. 4.3).

Insbesondere muss vermieden werden, dass durch eine extensive Praxis der ordentliche Weg der Listenaufnahme durch Einzelfallbeurteilungen ersetzt und dadurch die mit der Spezialitätenliste verbundene Wirtschaftlichkeitskontrolle umgangen wird (Urteil des Bundesgerichts 9C_550/2011 vom 23. März 2012 E. 3.2 mit Hinweis auf BGE 136 V 395 E. 5.2). Mit einem (wissenschaftlich erwiesenermassen) hohen Nutzen durch Behandlung mit dem betreffenden Arzneimittel muss aufgrund der konkreten Umstände ernsthaft gerechnet werden können (Urteil des Bundesgerichts 8C_523/2016 vom 27. Oktober 2016 E. 5.2.1), was hier nicht der Fall ist, wie sich aus dem Folgenden ergibt.

E. 5.4.4

Obschon mit der Studie T. Hagenacker et al. eine gewisse mögliche therapeutische Wirkung auch in Bezug auf erwachsene Patienten mit SMA vom Typ II aufgezeigt wurde, unterliegt dieses Ergebnis jedoch beweisrechtlich relevanten Einschränkungen.

So bildeten nicht nur der 6MWT, sondern auch die anderen beiden verwendeten Messskalen die Veränderung während der Behandlung mit Nusinersen von lediglich bestimmten motorischen Funktionen ab, welche nur von Patienten mit motorischen Fähigkeiten wie Gehen, Stehen respektive Sitzen überhaupt ausgeführt werden konnten. Der als primärer und damit wichtigster Endpunkt definierte HFMSE besteht aus 33 Items, die sich auf folgende grobmotorischen Fähigkeiten beziehen: Rollen, Aufstehen aus dem Liegen, Sitzen auf einem Stuhl ohne Unterstützung, Abstützen auf den Armen, Knien, Stehen, Treten, Springen, Hocken und Treppen Auf- und Abgehen (vgl. Urk. 12/2) .

Der HFMSE bildet somit gerade jene bedeutungsvollen Aspekte der fein motorischen Funktionen bei SMA nicht ab, welche insbesondere bei schwer beeinträchtigten Patienten - wie der Gesuchstellerin - zum Tragen kommen könnten, namentlich bei Patienten mit Tetraplegie und beeinträchtigten Atem- sowie Schluckfunktionen, bei denen sich die Restmotilität etwa auf einzelne Finger bezieht. Mit anderen Worten können diskrete Verbesserungen der Motorfunktionen bei SMA-Patienten mit schweren Beeinträchtigungen vom HFMSE wegen dessen mangelnder Empfindlichkeit nicht gemessen werden (Bodeneffekt; vgl. Motorische Meilensteine erfassen: Physiotherapeutische Messmethoden für die spinale Muskelatrophie, Infobroschüre von Roche; abrufbar unter www.portal.roche.de/products/

[neurologie/evrysdi/ueber-sma/krankheitsevaluation.html](http://www.portal.roche.de/products/neurologie/evrysdi/ueber-sma/krankheitsevaluation.html)). Ausserdem wurden andere Elemente wie Atemfunktion, Schlucken, Müdigkeit, Stürze und die Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen, ebenfalls nicht abgebildet. Mit dem RULM-Test werden zwar auch etwas feinere motorische Funktionen der oberen Extremitäten gemessen, und zwar Schulter-, Arm- und Handbewegungen, Handfunktionen wie Objekt halten, heben und bewegen, Knopf drücken, Tupperware öffnen, allerdings je in sitzender Position (vgl. RULM for SMA, RULM-Generic-Manual-16-Dec-2014.pdf). Auch wurde diese Messskala in der Studie T. Hagenacker et al. lediglich als sekundärer Endpunkt definiert, weshalb - in beweisrechtlicher Hinsicht - nicht überwiegend darauf abgestellt werden kann. Die Gesuchstellerin respektive die von ihr zitierten Prof. Dres. C.____ und D.____ führten denn

auch selbst aus, dass die residualen motorischen Funktionen von schwer betroffenen SMA-Patienten wie gewisse Fingerbewegungen über die aktuell verwendeten und auch hinreichend publizierten Scores (zum Beispiel HFMSE und RULM) nicht ausreichend abgebildet würden, was auf einer fehlenden Sensitivität der Scores bei geringen, aber noch vorhandenen Funktionen beruhe (Urk. 16 S. 7 f., Urk. 17 S. 10).

Unter dem Titel « Discussion » der Studie T. Hagenacker et al. wurde zudem zu bedenken gegeben, dass es sich bei den Patienten, bei denen (die Behandlung mit) Nusinersen begonnen worden sei, tendenziell eher um die klinisch weniger stark Betroffenen (« clinically

less

severely

affected ») gehandelt habe, da einige (Klinik-)Center es wegen technischer Aspekte des Injektionsverfahrens vorziehen würden, mit der Behandlung von weniger schwer betroffenen Patienten zuerst anzufangen. Weiter wurde darauf hingewiesen, dass besonders bei mittel oder stark betroffenen Patienten, Boden- und Deckeneffekte (« floor and ceiling

effects »), welche die Validität der gemessenen Effekten in den Subpopulationen (Ausgangswert HFMSE > oder < 35 Punkte und SMA II oder III) begrenzen würden, beachtet werden müssten. Ferner seien Veränderungen hinsichtlich eingeschränkter Respiration und Schluckbeschwerden nicht durch Veränderungen in den HFMSE-Scores abgebildet (Urk. 3/5 S. 324). Damit wird ebenfalls bestätigt, dass mit den verwendeten Parametern die Wirkung der Behandlung mit Nusinersen bei Patienten mit solchen schweren Beeinträchtigungen - sofern solche Patienten an der Studie überhaupt teilnahmen - nicht hinreichend erfasst werden konnten.

Unter dem Titel « Discussion » wurde dementsprechend erklärt, dass die Identifizierung eines idealen Ergebnisparameters, der die Verschlechterung oder Verbesserung der motorischen Funktion in allen Schweregraden der Krankheit abbildet, vielleicht nicht realisierbar sei; deshalb sollten zukünftige Studien die Relevanz von minimalen Funktionen bei schwer betroffenen Patienten und die Deckeneffekte bei Patienten mit gut erhaltener motorischer Funktion beachten. Bei schwer betroffenen Patienten seien die restlichen Funktionen womöglich hoch relevant und eng mit der Lebensqualität verknüpft. Zu diesem Zweck könnten auf Patienten abgestimmte Wertungen (« patient-individualised scores ») wie das Measure

Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP2) hilfreich sein (vgl.

« Discussion », Urk. 3/5 S. 322 f.).

Solche auf die Patienten abgestimmte Wertungen oder andere bewertende Skalen bei schwer betroffenen Patienten mit minimalen Restfunktionen wurden in der Studie T. Hagenacker et al. gerade nicht verwendet und solche restliche Funktionen insbesondere mit dem primären Endpunkt des HFMSE gerade nicht erfasst, so dass hierzu respektive zur diesbezüglichen therapeutischen Wirkung während der Behandlung mit Nusinersen kein hinreichender Beweis vorliegt.

E. 5.4.5

Insgesamt ist damit festzuhalten, dass die Ergebnisse der Studie T. Hagenacker et al. in Bezug auf erwachsene Patienten mit SMA vom Typ II mit schweren Beeinträchtigungen, wie sie bei der Gesuchstellerin mit Tetraplegie, Dauerbeatmung und Ernährungssonde vorliegen (Urk.

8/12/1, Urk.

8/37), beweisrechtlich keine hinreichend differenzierte und eindeutige Aussage zur therapeutischen Wirkung von der Behandlung mit Spinraza® respektive mit dem Wirkstoff Nusinersen zulassen. Mit einem hohen therapeutischen Nutzen kann daher in Bezug auf solche schwer beeinträchtigten Patienten mit SMA vom Typ II nicht ernsthaft und überwiegend wahrscheinlich gerechnet werden.

E. 5.5.1

Die Schlussfolgerungen der Gesuchstellerin, mit der Studie T. Hagenacker et al. sei der wissenschaftliche Nachweis eines hohen therapeutischen Nutzens durch die

Behandlung mit Spinraza® (Nusinersen) in allgemeiner Weise

erbracht, da die Wirksamkeit von Nusinersen bei erwachsenen, sowohl gehfähigen als auch nicht gehfähigen SMA-II- und SMA-III-Patienten

inklusive solchen mit Spondylodese unabhängig vom Alter mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der motorischen Funktionen in einer realen Kohorte nachgewiesen worden sei, und es sei der hohe therapeutische Nutzen auch individuell zu bejahen, da es sich bei ihr um eine solche SMA-Patientin handle (Urk. 1 S. 9 f.), greifen folglich zu kurz.

Daran ändert nach dem hiervor Ausgeführten namentlich auch das Vorbringen nichts, dass mittels Korrelationsanalyse keine Abhängigkeit zwischen dem Patientenalter und den festgestellten positiven Veränderungen im HFMSE-Score festgestellt worden sei (Urk. 1 S. 8), zumal unter dem Titel « Discussion in der Studie dazu erklärt wurde, dass dieses Ergebnis mit der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten zusammenhängen könne (Urk. 3/5 S. 323).

E. 5.5.2

Was die Gesuchstellerin des Weiteren zu den Studienergebnissen vorbringt, führt ebenfalls zu keiner anderen Betrachtungsweise.

So zitiert sie in der Replik aus dem neurologischen Sachverständigen Gutachten von Prof. Dres. C. ___ und D. ___ vom 13. Oktober 2020 deren Standpunkt, es sei aus ihrer Sicht kein hinreichendes Ablehnungskriterium, dass in den Studien keine beatmeten Patienten eingeschlossen worden seien, da es anders betrachtet auch keine wissenschaftliche Grundlage dafür gebe, dass beatmete Patienten nicht von einer entsprechenden Medikation (mit Nusinersen) profitieren würden, und da Beatmung oder Veränderung des Beatmungszustandes auch in keiner Studie als Therapieziele definiert worden seien (Urk. 16 S. 8, Urk. 17 S. 11). Dieser Schlussfolgerung kann nicht gefolgt werden. Denn aus fehlenden Studienergebnissen bei beatmeten Patienten ist aus beweisrechtlicher Sicht ein solcher Umkehrschluss nicht zulässig respektive als Beweis für die Wirksamkeit einer Behandlung mit Nusinersen im Sinne eines hohen therapeutischen Nutzens bei solchen Patienten nicht ausreichend.

E. 5.5.3

Auch der Hinweis der Gesuchstellerin auf die bundesgerichtliche Rechtsprechung gemäss dem Leitentscheid BGE 144 V 333 E. 11.1.3.2.1, wonach es für die Bejahung des hohen therapeutischen Nutzens genüge, wenn der Effekt des zu beurteilenden Heilmittels ausschliesslich in einer Aufrechterhaltung einer körperlichen Restfunktion und einer Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bestehe (Urk. 1 S. 10 f.), ist nach dem Gesagten nicht zielführend. In dieser Entscheidung ging es um die Wirksamkeit von autologen Serumaugentropfen, welche nach bundesgerichtlichem Erkenntnis als von der Zulassungspflicht befreite Verwendungsfertiger Magistralrezeptur ebenfalls nach Art. 71b Abs. 1 KVV in Verbindung mit Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV zu beurteilen war (BGE 144 V 333 E. 10.6 ff.). Dort war indes - anders als hier - unstrittig ausgewiesen, dass der therapeutische Nutzen im Allgemeinen und im konkreten Fall der betreffenden versicherten Person gestützt auf ärztliche Berichte und medizinische Literatur zu bejahen war (BGE 144 V 333 E. 11.1.3.1). Hier ist dagegen mit der (als Revisionsgrund angeführten) Studie T. Hagenacker et al. - wie vorstehend ausgeführt (E. 5.3-5.4) - schon keine hinreichend differenzierte und eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Behandlung mit Spinraza® respektive Nusinersen in Bezug auf Patienten mit einer SMA-II-Erkrankung mit schweren Beeinträchtigungen, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegt, möglich. Insbesondere ist diesbezüglich der allgemeine Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht, da nicht feststeht, dass insofern residuale (fein-)motorische und andere Funktionen, welche als therapeutisch bedeutsam einzustufen wären und die nicht über die Funktionsscores abbildbar sind, durch eine Behandlung mit Nusinersen mittel- bis langfristig erhalten werden können.

Mangels wissenschaftlich hinreichend aussagekräftiger Grundlage (bezogen auf das als revisionsbegründend vorgelegte Beweismittel) kann hier - anders als im besagten Leitentscheid (BGE 144 V 333 E. 11.1.3.2) - aber auch die Rechtsfrage, ob der therapeutische Nutzen als « gross » im Sinne der Verordnungsbestimmung zu bezeichnen ist, nicht beantwortet werden, was zulasten der Gesuchstellerin offen bleiben muss.

Entgegen der Behauptung der Gesuchstellerin (Urk. 1 S. 10 f.) kann vom Leitentscheid BGE 144 V 333 ferner nicht ohne Weiteres in solch allgemeiner Weise und generell mit Bezug auf progressiv verlaufende Erkrankungen abgeleitet werden, dass es für die Bejahung der Voraussetzung des hohen therapeutischen Nutzens genüge, wenn der Effekt des zu beurteilenden Heilmittels ausschliesslich in einer Aufrechterhaltung einer körperlichen Restfunktion und einer Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bestehe. Vielmehr ist der grosse therapeutische Nutzen in Bezug auf die betreffende Krankheit und das betreffende Arzneimittel, mithin bezogen auf den konkreten Fall zu beurteilen. Der wissenschaftliche Nachweis wurde im Fall des BGE 144 V 333 zudem mit vier randomisierten kontrollierten Studien und mit einer publizierten Patientenbefragung geführt, welche eine subjektive Linderung und mehrheitlich (bei 53,8-91,7 % der Befragten) einen signifikanten Rückgang des Fremdkörpergefühls oder brennender Schmerzen ergaben, woraus das Bundesgericht auf einen hohen

palliativen Nutzen schloss (E. 11.1.3.2.2). Es war somit in allgemeiner Hinsicht keine Rede von einem hohen kurativ-therapeutischen Nutzen aufgrund einer Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch das betreffende Arzneimittel. Lediglich in Bezug auf die betreffende versicherte Person wurde der hohe therapeutische Nutzen im Einzelfall bejaht, da es dank der autologen Serumaugentropfen (in Kombination mit den therapeutischen Kontaktlinsen) gelungen sei, am rechten Auge die Situation stabil

zu halten, ein Einschmelzen der Hornhaut zu verhindern und damit eine letztlich drohende Erblindung auch des rechten Auges abzuwenden (E. 11.1.3.2.3).

E. 5.5.4

Das Behandlungsergebnis des Einzelfalls (vgl. BGE 139 V 375 E. 4.4; 136 V 395 E. 6.4 f.; 143 V 130 E. 11.2) ist hier dagegen nicht entscheidend.

Denn weil aufgrund des unzureichenden wissenschaftlichen Nachweises – hinsichtlich der im vorliegenden Revisionsverfahren als revisions begründendes Beweismittel zu prüfenden Studie T. Hagenacker et al. - ein hoher therapeutischer Nutzen bereits in allgemeiner Weise zu verneinen ist, kann offen bleiben und ist nicht relevant, ob im konkreten Einzelfall die Behandlung der SMA mit Spinraza® bei der Gesuchstellerin von hohem therapeutischen Nutzen war respektive ist. Eine Einzelfallbeurteilung mit dem Hinweis darauf, dass das fragliche Präparat Wirkung gezeigt habe, genügt nicht. Denn die Wirksamkeit im Einzelfall allein vermag den allgemeinen Nachweis aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse rechtsprechungsgemäss nicht zu ersetzen (BGE 136 V 395 E. 6.5, 142 V 325 E. 2.3.2.2, 143 V 130 E. 11.3). Aus den Vorbringen zu ihrer eigenen Behandlung und ihren Erfahrungen mit Spinraza® (Urk. 1 S. 10) mit Verweis auf den (im Verfahren Nr. KV.2018.00090 eingereichten) Bericht der Klinik für Neurologie des Z.____ Hospitals (Z.____) vom 24. Juli 2019 (Urk. 8/37) kann die Gesuchstellerin daher - wie schon im Vorverfahren (vgl. Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 E. 5.4.3, Urk. 2 S. 38) - weiterhin nichts zu ihren Gunsten ableiten.

E. 5.5.5

Schliesslich kann die Gesuchstellerin auch aus dem Hinweis auf die Voraussetzungen von Art. 19 Abs. 1 lit. c VAZV (Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren; Urk. 1 S. 9) nichts zu ihren Gunsten ableiten. Nach dieser Bestimmung muss ein Zulassungsgesuch an das Schweizerische Heilmittelinstitut die Zwischenergebnisse von klinischen Studien

enthalten, die darauf hinweisen, dass von der Anwendung des Arzneimittels ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. Um solche Zwischenergebnisse geht es hier aber nicht, da das zu prüfende, als revisionsbegründend geltend gemachte Beweismittel eine abgeschlossene Studie betrifft, deren Endergebnisse vorliegen und in einem medizinisch-wissenschaftlichen Journal publiziert wurden. Allfällige Zwischenergebnisse, mithin Studienergebnisse, welche nicht in einem Peer-Review-Verfahren publiziert wurden, hätten daher im Übrigen jedenfalls in den Hintergrund zu treten (vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_550/2011 vom 23. März 2012 E. 5.1).

E. 5.5.6

Wie schon im Urteil KV.2018.00090 vom 20. März 2020 (vgl. E. 4.3.4, Urk. 2 S. 26) kann sodann auch hier offen bleiben, wie die mit den vorgelegten Studien im HFMSE und RULM ermittelten Werte im Studienrating OLUtool

NonOnko des SGV, einem Modell für Vertrauensärzte zur Nutzenbestimmung für Arzneimittel im Art. 71 a–d KVV (vgl. Urk. 8/12/29/1), zu beurteilen sind. Denn die vertrauensärztliche Beurteilung gemäss dem OLUtool

NonOnko ist für das Gericht nicht massgeblich und auf eine danach ermittelte Kategorie - sei es jene eines Therapieversuchs, sei es jene einer Pflichtleistung - kommt es nicht an. Weitere Erwägungen zu den Vorbringen der Gesuchstellerin (Urk. 34 S. 4 f.) und des Vertrauensarztes Dr. B.____ (Urk. 22 S. 4 und S. 6) hierzu erübrigen sich daher.

E. 5.6.1

Nach dem Gesagten ist dem Standpunkt der Gesuchsgegnerin respektive der vertrauensärztlichen Schlussfolgerung in den Stellungnahmen vom 15. Juni und vom 10. Dezember 2020, dass mit der Studie T. Hagenacker et al. für die Patientengruppe mit einer SMA vom Typ II , wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegt,

jedenfalls kein grosser therapeutischer Nutzen im Sinne von Art. 71b KVV in Verbindung mit Art. 71a Abs. 1 lit . b KVV durch die Behandlung mit Spinraza ®/ Nusinersen ausgewiesen sei (Urk. 12/1 S. 4, Urk. 22 S. 5 f.), letztlich zuzustimmen.

E. 5.6.2

Im Ergebnis folgt daraus hinsichtlich des angeführten Revisionsgrundes, dass nicht anzunehmen ist, die Ergebnisse der Studie T. Hagenacker et al., « Nusinersen in adults with 5q spinal muscular

atrophy : a non-interventional, multicentre , observational

cohort

study » (Urk. 3/5)

wäre im Hauptverfahren Nr. KV.2018.00090 zu einem anderen Urteil geführt, falls das Gericht davon Kenntnis gehabt hätte. Denn eine Leistungspflicht der Gesuchsgegnerin für die Behandlung der Gesuchstellerin mit Spinraza ® wäre auch mit Kenntnis derselben verneint worden.

Vermag das neue Beweismittel respektive die Studie T. Hagenacker et al.

aber zu keiner abweichenden Beurteilung zu führen , fehlt es jedenfalls an seiner Erheblichkeit, womit es als Revisionsgrund nicht in Frage kommt (vgl. Urteil des Bundesgerichts 8C_763/2010, 8C_446/2011 vom 22. September 2011 E. 4.3).

E. 5.6.3

Da somit kein Revisionsgrund gegeben ist und die Begründetheit der Revision zu verneinen ist, ist auch das betreffende Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 (Urk. 2) nicht aufzuheben und es ist in der Sache nicht neu zu entscheiden. Daher tritt auch die ursprüngliche Rechtshängigkeit der betreffenden Streitsache nicht wieder ein und es können bezüglich des aufgehobenen Urteils nunmehr auch keine echten und unechten Noven vorgebracht werden; auch ist kein Beweisverfahren durchzuführen, bei dem etwa weitere, nach dem Urteil entstandene neue Tatsachen und Beweismittel eingereicht werden könnten (vgl. Herzog, a.a.O., Art. 333 Rz 1 und Rz 3).

E. 5.6.4

Die von der Gesuchstellerin vorgelegte Studie L. Maggi et al., « Nusinersen

safety and effects on motor

function in adult spinal muscular

atrophy type 2 and 3»

(Urk. 35) , womit laut der Gesuchstellerin zusätzlich der grosse therapeutische Nutzen der Behandlung mit Nusinersen nachgewiesen werde (Urk. 26 S. 3 f.), wurde erst nach dem Urteil vom 20. März 2020 (Urk. 2) publiziert, nämlich am 11. September 2020 im Journal of

Neurology , Neurosurgery and Psychiatry (J Neurol

Neurosurg

Psychiatry 2020;91:1166-1174; Urk. 35 S. 1166), und kommt als Revisionsgrund nicht in Frage. Da es sich um eine wissenschaftliche Studie handelt, enthält sie gerichtsnotorische Tatsachen (vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_550/2011

vom 23. März 2012 E. 1.1-1.2 mit Hinweisen), die vom Gericht jedoch beweisrechtlich nicht vor der Publikation zu beachten gewesen wären und somit nicht Sachverhalts-Grundlagen des Urteils hätten bilden können. Die Gesuchstellerin hat diese Studie denn auch nicht im Sinne von § 31 GSVGer als Revisionsgrund benannt.

Aber selbst wenn diese Studie als neues Beweismittel und/oder neue Tatsachen beachtlich wäre, wäre sie jedenfalls nicht erheblich, da sie nicht dazu geeignet ist,

zu einer abweichenden Beurteilung in der Sache des Verfahrens KV.2018.00090 zu führen, wie sich aus dem Folgenden ergibt.

E. 6

V 395 E. 6.4 f.; 143 V 130 E. 11.1.3.2.3 ; Eugster, Rechtsprechung des Bundesgerichts zum KVG , 2. Auflage 2018, Art. 25 Rz 45).

E. 6.1

Bei der retrospektiven Kohortenstudie L. Maggi et al. (Urk. 35) waren gemäss dem im Journal of

Neurology , Neurosurgery and Psychiatry publizierten wissenschaftlichen Artikel « Nusinersen

safety and effects on motor

function in adult spinal muscular

atrophy type 2 and 3»

(Sicherheit und Auswirkungen auf die Motorik von Nusinersen bei adulter spinaler Muskelatrophie Typ 2 und 3) von den ausgangsgemäss 149 SMA-Patienten und den 116 in die Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit SMA in einem Alter von 18 bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 34 Jahre) bei der ersten Verabreichung (baseline T0) lediglich 13 Patienten solche mit SMA vom Typ II und die restlichen 103 Patienten solche mit SMA vom Typ III (vgl. «Abstract», Urk. 35 S. 1166). Nach 10 Monaten (T10) waren davon nur noch 9 Patienten mit SMA II und nach 14 Monaten (T14) nur noch 5 Patienten mit SMA II beteiligt respektive getestet sowie deren Ergebnisse ausgewertet worden (vgl. Tabelle 2, Urk. 35 S. 1169, und «Figure 3», Urk. 35 S. 1172). Diese geringe Patientenzahl relativiert die Aussagekraft der in der Studie untersuchten Auswirkungen von Nusinersen in Bezug auf SMA-Patienten mit SMA II erheblich.

Zudem wurden - wie schon bei der Studie T. Hagenacker et al. - mittels des HFMSE- und des RULM hauptsächlich mittel- und grobmotorische Veränderungen untersucht, wobei Patienten mit SMA II keine (statistisch) signifikanten Veränderungen des medianen HFMSE und RULM zwischen T0 und den folgenden Zeitpunkten aufgewiesen hätten, wengleich ein Trend zur Verbesserung des RULM bei Patienten mit einer gewissen Restfunktion zu Studienbeginn beobachtet worden sei (vgl. «Abstract», « Results », Urk. 35 S. 1166 und «RESULTS», «HFMSE», «RULM», S. 1167; Tabelle 2 S. 1169). Diese Resultate liefern insbesondere keine Erkenntnisse in Bezug auf erwachsene Patienten mit SMA vom Typ II mit schweren Beeinträchtigungen, welche über jene in der Studie T. Hagenacker et al. hinausgehen würden. Die dazu gemachten Ausführungen zur eingeschränkten Beweisaussage (vgl . E. 5.4-5.5 hiervor) gelten erst Recht in Bezug auf die Studie L. Maggi et al., zumal ein (ferner nur aufgrund einzelner Patienten festgestellter) Trend noch keine überwiegend wahrscheinliche Aussage zur Frage des hohen Nutzens der Behandlung mit Nusinersen von solchen Patienten zulässt.

Dasselbe gilt auch in Bezug auf die weiteren, in der Studie L. Maggi et al. durchgeführten klinischen Bewertungen mittels des 6MWT («6 min walk test »; sechs Minuten Gehstest) und des TFTs (« timed run / walk

E. 6.2

Der Ansicht der Gesuchstellerin, es ändere nichts am rechtsgenügenden Beweis der Wirksamkeit und des hohen Nutzens von Spinraza ® auch bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Erkrankung, dass bei Patienten mit extrem fortgeschrittener Erkrankung die Auswirkungen auf die motorische Restfunktion weniger eindeutig ausgeprägt seien und dass bei dieser Studie verhältnismässig wenige SMA-Typ-II-Patienten teilgenommen hätten (Urk. 26 S. 3 f.), kann nach dem Gesagten nicht gefolgt werden.

Das Vorbringen der Gesuchstellerin (Urk. 41 S. 4), es werde die Feststellung des Vertrauensarztes Dr. B.____ (Urk. 39 S. 2 f.) bestritten, dass diese Studie statistisch nicht signifikant sein solle, zumal diese zum Schluss gekommen sei, dass ihre Daten weiteren Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen mit SMA II und SMA III erbringen würden (« Our

data

provide

further

evidence

of

nusinersen

safety and efficacy in adult SMA2 and SMA3 [...]«), ist im Wesentlichen ebenfalls unbehelflich . Denn entscheidend ist hier letztlich die Aussagekraft in Bezug auf Patienten mit SMA II und insbesondere in Bezug auf solche mit schweren Beeinträchtigungen. Wie der Studie L. Maggi et al. entnommen werden kann, erreichten die Resultate der primären Endpunkte bei Patienten mit SMA II zudem nicht nur keine klinisch relevante Verbesserung (HFMSE + 3 Punkte; RULM + 2 Punkte; vgl. «Clinical assessments », Urk. 35 S. 1167),

sondern auch nicht die statistische Signifikanz ($p < 0.05$; vgl. Tabelle 2, «SMA2», « Paired Wilcoxon P value », Urk. 35 S. 1169).

E. 6.3

Im Ergebnis ist auch mit der Studie L. Maggi et al. « Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular

atrophy type 2 and 3» (Urk. 35) der Nachweis eines grossen therapeutischen Nutzens im Sinne von Art. 71b KVV in Verbindung mit Art. 71a Abs. 1 lit. b KVV durch die Behandlung mit Spinraza®/ Nusinersen

für die Patientengruppe mit einer fortgeschrittenen SMA vom Typ II, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegt, in allgemeiner Weise nicht erbracht.

Damit wäre - sofern die Studie L. Maggi et al. als Revisionsgrund überhaupt zulässig wäre - auch dieser Studie im Hinblick auf einen Revisionsgrund nach § 29 lit. a GSVGer die Erheblichkeit abzusprechen, da nicht anzunehmen wäre, dass deren Ergebnisse im Hauptverfahren Nr. KV.2018.00090 zu einem anderen Urteil geführt hätten, falls das Gericht davon Kenntnis gehabt hätte.

Denn eine Leistungspflicht der Gesuchsgegnerin für die Behandlung der Gesuchstellerin mit Spinraza® wäre auch mit Kenntnis der Studie L. Maggi et al. verneint worden.

7.

Auch mit der weiteren vorgelegten Studie S. McGraw et al., « A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy »

(Urk. 27/2) vermag die Gesuchstellerin in diesem Revisionsverfahren nichts zu ihren Gunsten darzulegen. Denn diese Studie wurde deutlich vor dem Urteil des Sozialversicherungsgerichts des Kantons Zürich KV.2018.00090 vom 20. März 2020 publiziert, nämlich bereits im April 2017 (« Published online: 04 April 2017»; Urk. 27/2 S. 8). Sie hätte somit bereits im Verfahren KV.2018.00090 eingereicht werden können und ist damit als Revisionsgrund nach § 29 GSVGer klar unzulässig, zumal die Gesuchstellerin nicht dargetan hat, dass beziehungsweise warum sie trotz sorgfältiger parteilicher Prozessführung daran gehindert war, dieses Beweismittel bereits im Vorverfahren einzureichen respektive zu benennen. Denn die Revision dient als ausserordentliches Rechtsmittel nicht einfach der Weiterführung des Verfahrens (vgl. dazu Urteil des Bundesgerichts 8C_197/2013 vom 28. Mai 2013 E.

E. 10

m, timed

rise

from

floor , timed

rise

from

chair and timed

climb

four

standard

steps , all expressed

as

velocities »; zeitlich festgelegtes Laufen/Gehen 10

m, zeitlich festgelegtes Aufstehen vom Boden, zeitlich festgelegtes Aufstehen vom Stuhl und zeitlich festgelegtes

Hinaufsteigen von vier Standardstufen, alle mit Geschwindigkeiten wiedergegeben; vgl. «Clinical assessments», Urk. 35 S. 1167), welche in Bezug auf Patienten mit SMA II keine Ergebnisse brachten respektive für welche diese entsprechend ihren Beeinträchtigungen - nicht verfügbar waren («NA = not available»; vgl. Tabelle 1, Urk. 35 S. 1168). Schliesslich lieferten auch die Lungenfunktionstests FVC% und FEV1% keine verwertbaren Ergebnisse in Bezug auf Patienten mit SMA II. Diesbezüglich wurde in der Studie L. Maggi et al. festgehalten, in (der Patientengruppe mit) SMA II habe die kleine Probengrösse statistische Vergleiche verhindert (vgl. «RESULTS», «Pulmonary

function

tests», Urk. 35 S. 1168; vgl. auch Tabelle 2, Urk. 35 S. 1169).

Unter dem Titel «Conclusions» (Schlussfolgerungen) wurde in der Studie L. Maggi et al. sodann ausdrücklich festgehalten, dass bei Patienten mit extrem fortgeschrittener Erkrankung die Auswirkungen auf die motorische Restfunktion weniger klar seien (Urk. 35 S. 1166). Unter dem Titel «Discussion» wurde zudem abschliessend erklärt, die Studie unterstütze nachdrücklich die Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen bei erwachsenen Patienten mit SMA III. Die geringe Anzahl erwachsener Patienten mit SMA II

habe trotz positiver Trends keine eindeutigen Schlussfolgerungen in dieser Kategorie zugelassen (Urk. 35 S. 1173). Damit wird bestätigt, dass eine hinreichend differenzierte und eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Behandlung mit Spinraza® respektive Nusinersen in Bezug auf Patienten mit einer SMA-II-Erkrankung mit schweren Beeinträchtigungen, wie sie bei der Gesuchstellerin vorliegt, auch aufgrund der Ergebnisse der Studie L. Maggi et al. nicht möglich ist.

Die Bemerkung in der Studie unter dem Titel «DISCUSSION», es könne unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten zum natürlichen (Krankheits-) Verlauf (sinngemässe Übersetzung; wörtlich: «considering

available

natural

history

data », unter Berücksichtigung der verfügbaren naturgeschichtlichen Daten) nicht ausgeschlossen werden, dass die Stabilisierung der motorischen Funktion über die Nachbeobachtungszeit als positiver Effekt von Nusinersen

gewertet werden könne, genügt aus beweisrechtlicher Sicht nicht für eine hinreichende Aussage zum (grossen) Nutzen durch die Nusinersen -Behandlung bei Patienten mit SMA II, und umso weniger bei jenen mit schweren Beeinträchtigungen.

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.